

LES CARCINO LEUCEMIES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 8 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert LOIRE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Juin 1934, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 — N° 87

LES CARCINO LEUCEMIES

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 8 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Robert LOIRE

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Juin 1934, à LYON (Rhône)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut. M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Doyen	M. J.-F. CIER.
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT. PONTIUS (dét. à Bey- ruth).	Clinique traumatologique des membres	MM. CREYSSSEL. DARGENT. GUICHARD.
Physique biologique	DECHAUME.	Clinique carcinologique ..	
Clinique neuro-psychiatri- que et hygiène mentale		Anatomie pathologique ..	
Chimie organique et toxi- cologie	CHAMBON. WERTHEIMER.	Pathologie générale et ex- périmentale	GIRARD Paul. LATARJET. PEYCELON. GIRARD Marcel.
Clinique chirurgicale B ..	PAUPERT- RAVAULT.	Anatomie	
Clinique médicale B		Pathologie chirurgicale ..	
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT. CROIZAT.	Thérapeutique	
Clinique médicale C		Pathologie médicale	VACHON.
Chimie biologique et médi- cale	ENSELME. MALLET-GUY.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY. PAPILLON.
Clinique chirurgicale A ..	REVOL. POLLOSSON.	Radiologie	
Pharmacie galénique	PIGEAUD.	Clinique des maladies in- fectieuses	JEUNE.
Clinique gynécologique ..	BOURRET.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN. MONNET.
Clinique obstétricale	LEVRAT.	Bactériologie	
Médecine du travail		Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON. CHATONNET. GUINET.
Clinique médicale A	SOHIER. NETIEN. BERTRAND.	Physiologie B	
Hygiène et action sanitaire et sociale	BADINAND.	Clinique endocrinologique.	
Botanique et cryptogamie.	DREVON.	Clinique de chirurgie or- thopédique	TRILLAT. FREIDEL.
Clinique chirurgicale C ..	ROCHE.	Clinique stomatologique .	
Chimie analytique phar- maceutique	COUDERT.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION Joseph.
Pharmacie chimique et pharmacologie	MOUNIER- KUHN.	Matière médicale et légis- lation pharmaceutique .	DORCHE. DUMONT Louis.
Médecine légale et déonto- logie	PAUFIQUE.	Histologie et embryologie.	PERROT. CIER J.-F.
Parasitologie et pathologie exotique	THIERS.	Chimie	
Clinique d'oto-rhino-laryn- gologie et d'audio-pho- nologie	BRUN.	Physiologie A	
Clinique ophtalmologique .		Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et aller- gologie		Clinique de chirurgie car- dique	MICHAUD Pierre.
Clinique de pneumo-phi- siologie		Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
		Biologie médicale et phar- macodynamie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie pharmaceutique	COLLET.
Clinique de pédiatrie	SARROUY.
Climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.



MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger	Electro-radiologie	MM. BUFFARD.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thé-	
Parasitologie	GARIN.	rapeutique	LEJEUNE.
Electro-radiologie	PINET.	Stomatologie	de MOURGUES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.		F
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Médecine du travail	TOLOT.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine générale	DESPIERRES.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Electroradiologie diagnostic	
Physique biologique	PEYRIN.	et thérapeutique	GIRAUD M.
Anatomie pathologique	TOMMASI.	Anesthésiologie	MICHEL.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Biologie médicale et phar-	
Thérapeutique	BRETTE.	macodynamie	MM. FAUCON.
Anatomie	BOUCHET.	Physiologie	FLANDROIS.
Hématologie	FAVRE-GILLY.	Bactériologie	VIALIER-
Histologie et embryologie	GIROD.		RAYNARD.
Chimie biologique	GRAS.	Médecine générale	FRIES.
Chimie analytique	MALLEIN.	Médecine générale	LAMBERT.
Hygiène	RIFFAT.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
		Pédiatrie	GILLY.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. FRANCILLON.
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	SAUBIER.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	JAUBERT.	Electro-radiologie	CHASSARD.
	DE-BEAUJEU.	Orthopédie	FAYSSÉ.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Médecine générale	PLAUCHU.	Médecine générale	GARDE.
Médecine générale	PONT.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Pneumo-phtisiologie	KALB.
Médecine générale	TRAEGER.	Médecine générale	LARBRE.
Médecine générale	VIGNON.	Chirurgie générale	MARET.
Ophthalmologie	BONAMOUR.	Médecine générale	MORNEX.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	NORMAND.
Dermatologie	COLOMB.	Médecine générale	PERRIN André.
Chirurgie générale	de MOURGUES	Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
	Georges.	Stomatologie	DUMAS.
Médecine générale	DEVIC.	Obstétrique	GARMIER.
Obstétrique	DUMONT	Médecine générale	NOEL.
	Martial.	Médecine générale	ROBERT.
Urologie	DURAND.	Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. GUICHARD; *Assesseurs* : MM. CROIZAT,
GALY et FEROLDI.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MA BELLE-FAMILLE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

G. CANARELLI, R. JAILLER, M. ROMAN,

J.-M. PENET

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUICHARD

Nous avons pu admirer au cours de ses visites à l'hôpital la rigueur d'une syntaxe et la richesse de la langue mises au service d'un esprit brillant. Chaque visite était pour nous source de découverte, de nouveauté, et derrière les constructions du raisonnement se profilait toujours l'appui de l'anatomie pathologique, à laquelle nous avons peu à peu pris intérêt.

Notre maître nous a transmis son goût pour la discussion de la place exacte des maladies dans leur cadre nosologique.

Cette thèse est son œuvre ; nous le remercions de la confiance qu'il nous a accordée et de l'aide incessante qu'il nous a prêtée pour la rédaction, qui sans lui n'aurait pu aboutir.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son interne, et nous sommes d'autant plus sensible qu'il ait accepté de juger ce travail. Nous le remercions respectueusement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALY

Nous avons été séduit par la rigueur de ses discussions, la précision de ses conclusions. Depuis le semestre passé dans son service, c'est toujours pour nous une joie de pouvoir assister à ses travaux, où la méthode anatomoclinique, pure mais rénovée, apparaît dans toute sa plénitude. Nous le remercions d'être notre juge et de l'intérêt qu'il nous porte.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FEROLDI

C'est avec le plus grand intérêt que nous suivons son enseignement au Laboratoire d'Anatomie pathologique, où nous avons pu apprécier sa bienveillance et son autorité. Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PLAUCHU

Au cours d'un an passé dans son Service, nous avons pu nous rendre compte de l'étendue de son savoir et de l'activité inlassable qu'il met au service de tous ceux qui font appel à lui. Il restera pour nous un exemple. Nous sommes fier qu'il ait accepté de nous juger.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR REBATTU

MONSIEUR LE PROFESSEUR LABRY

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PERRIN

C'est dans son Service que s'est affirmé notre intérêt pour la Médecine. Ses inlassables qualités didactiques, jointes à son expérience, ont fait notre admiration. Nous n'oublierons pas la part qu'il a pris à notre préparation à l'Internat. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYSSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR VACHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLAUCHU

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROMAGNY

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUICHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLAUCHU

MONSIEUR LE PROFESSEUR GALY

MONSIEUR LE PROFESSEUR FROMENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. PERRIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NORMAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR P.-F. GIRARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARDE

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT :

MM. AIMARD, DEPLAGNE, BOULLIER, CHABAL, TRILLET

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

et en particulier

B. MOULINIER

R. ALARY

P. RACLE

V. BANSSILLON

PREMIERE PARTIE

GENERALITES ET DEFINITION

Nous avons eu l'occasion de rencontrer dans le service de notre Maître le Professeur Guichard, cinq observations d'association de leucémie et d'épithéliomas. Dans deux cas, ou bien la leucocytose dépassait 100.000 (cas 2) ou bien la formule était vraiment submergée par les éléments anormaux (cas 1) et il s'agissait bien de leucémie vraie. Dans les 3 autres, la réaction jeune du sang circulant, myéloïde de sens, n'atteignait pas par sa discrétion à l'intensité leucosique (cas 3, 4 et 5). Une telle symbiose est assez rare pour avoir servi d'introduction à une étude princeps parue dans le *Lyon Médical* du 15 septembre 1963. Puis trois autres faits vinrent bientôt s'adjoindre, recueillis au Laboratoire d'Anatomie Pathologique, de carcinomes viscéraux possédant tous une réaction lymphomonocytaire importante du sang à plus de 60-70 % avec leucocytose autour de 20.000 globules blancs (cas 6, 7 et 8). Pour le cas 6, ce fut la vision microscopique d'exsudats leucémiques ou interprétés tels, dans les viscères, au cours d'un cancer bronchique, qui nous incita à nous enquérir de l'état hématologique et à découvrir ainsi rétrospectivement une leucémie lymphoïde associée.

*
* *

« La complexité » de l'association épithélioma-leucémie nous est vite apparue dans son dualisme.

Le fait est peut-être un peu plus simple, en ce qui concerne l'« épithélioma » lui-même, non pas tant sur son point de départ que sur son stade évolutif considéré, de foyer cancéreux primitif, d'extension locale ganglionnaire ou de généralisation métastatique.

Il est assurément plus compliqué en ce qui est de la « leucémie » ; qu'il s'agisse de sa variété évolutive : aiguë, subaiguë ou chronique ou encore cytologique : lymphoïde, myéloïde, lympho ou myéloblastique, ou bien encore du taux de la leucocytose sanguine, réalisant les degrés classiques : leucémiques, sub ou aleucémiques.

La difficulté transparaît vraiment majeure à la « chronologie » des deux affections : tous les auteurs de la littérature distinguent en effet trois éventualités : leucémie antécédente, cancer précédent, découverte simultanée ; ajoutons-y la leucémie contemporaine des métastases et l'épithélioma viscéral incidemment trouvé à l'autopsie des leucémiques.

Pareille classification en 3 ou 5 stades chronologiques apparaît assurément licite sur le plan clinique. Elle ne l'est plus sur celui, intellectuellement prééminent, de la « causalité ». A cette tâche précise de la recherche d'un rapport de cause à effet possible entre les deux syndromes, nous avons en quelque sorte la prétention de nous attacher et la clé de voûte de ce travail, fruit de réflexions de date déjà très ancienne, nous conduira tout naturellement à émettre deux propositions différentes, d'apparence quelque peu élémentaire, mais résumant la position.

Il n'y aurait en fait qu'une seule « association » valable, de « coïncidence » ou de « coexistence », la moins digne d'intérêt d'ailleurs, l'éventualité de la « leucémie précessive ».

Tous les autres cas de leucose, vraie ou atténuée, subséquente ou contemporaine, seraient régis par le principe de « subordination » et nous espérons montrer dans ce travail que bien souvent de tels états leucémiques pourraient dépendre directement de la « stroma-réaction » du cancer épithélial, devenue alors elle-même « leucémique » ou « leucémigène ».

*
**

Une autre difficulté nous attend à ce sujet : il est classique d'opposer les « leucémies vraies » d'une part, avec leucocytose importante dépassant 100.000 leucocytes, survenant au cours des cancers épithéliaux, seule alternative digne du nom, aux simples « réactions atténuées » de la formule sanguine d'autre part, faites d'une myélose ou d'une lymphose du sang péri-

phérique avec chiffre normal des leucocytes ou ne dépassant pas 20.000 ; cette dernière éventualité de myélose sub ou non leucémique sous-entendrait dans l'esprit des auteurs, l'existence obligée de métastases médullaires, et rentrerait dans le cadre des réactions hématologiques au cours des cancers : elle serait une simple curiosité, sans signification sortant de l'ordinaire.

Nos observations 1, 2 et 8 rentreraient dans la première éventualité, nos 5 autres cas dans la deuxième.

Encore que pour la plupart des médecins, la lymphose purement qualitative du sang jouisse incontestablement et l'on ne sait pas vraiment pourquoi, du bénéfice moral de la clause de la maladie la plus favorisée, par rapport à la myélose presque dédaignée ; nous nous attacherons dans ce travail à montrer qu'entre ces deux réactions, leucémiques vraies ou de myélose-lymphose atténuée au cours des néoplasmes, il n'y aurait nullement de fossé infranchissable, mais certaines relations d'interdépendance manifestes avec ponts de passage et cas frontières, qu'il sera difficile, mais particulièrement intéressant d'étudier.

*
**

Cette thèse ouvrira, d'un tout autre côté, un chapitre supplémentaire à « l'étiologie des leucémies », en montrant le rôle leucémigène de certains épithéliomas viscéraux.

En diptyque, nous insisterons sur la fréquence de l'association lymphose-épithélioma cutané dont la personnalité étiologique et anatomo-clinique nous apparaît stéréotypée, aussi bien dans la leucémie que dans le carcinome précessif.

Nous poserons enfin la question d'un rôle favorisant de la lymphose à l'apparition des épithéliomas cutanés, c'est-à-dire que nous présenterons la lymphose comme un véritable « état précancéreux », en ce qui concerne les carcinomes épidermiques.

*
**

De plus, ce travail se propose d'ouvrir une brèche à la notion valable actuellement de la « rareté » apparente d'une telle association. Les observations publiées se comptent dans la littérature. Nous tenterons d'expliquer les causes qui président à

cette apparente rareté, et de réhabiliter la méthode de « l'hémo-gramme du dernier quart d'heure » et de « système », couramment appliquée dans le service de notre Maître, qui nous a conduit à la plupart de nos observations personnelles et qui, de cette rare association clinique risque en l'avenir d'augmenter singulièrement la fréquence.

*
**

Le raisonnement dit analogique et la pathologie comparée rendant parfois d'appréciables services, en médecine, comme ailleurs, ne seront pas oubliés et notre étude de l'association épithélioma-leucémie bénéficiera de l'évocation des « épithéliosarcomes » et des « leucosarcomatoses », toutes trois se rattachant à l'étude des « maladies de la stroma-réaction des cancer ». L'association leucémie-granulome malin, véritable « leucogranulomatose » restera elle dans notre discipline, légèrement en retrait.

*
**

L'essence de ce travail est avant tout d'ordre « anatomo-pathologique ». Il n'est pas question de tenter même d'effleurer le problème « biologique » soit du cancer épithélial, soit des leucémies, soit de leurs relations réciproques. Mais nous appuyant sur des faits cliniques précis, et des constatations histopathologiques irréfutables, nous discuterons le caractère hématopoïétique de certaines stroma-réactions des tumeurs épithéliales et leurs flexions possibles, en de très rares cas, dans le sens leucémique.

*
**

La « terminologie », aussi riche que précise, revendiquera elle aussi ses droits, évitant les querelles, supprimant l'obscurité, embrassant la désignation des faits, leur pathogénie, et leur chronologie.

Disons dès l'abord que si le terme de cancer épithélial ou « épithélioma » nous paraîtrait hautement préférable ; devant la faveur croissante rencontrée partout par l'expression de « carcinome » pour désigner de telles maladies, nous avons dû, malgré notre intime préférence de clarté linguistique, nous

incliner devant les us d'aujourd'hui et la pression de l'opinion, et tout au moins garder, jumeler les deux appellations.

De principe, nous nous sommes interdit l'expression de « leucémoïde » pour désigner les réactions hématologiques atténuées des cancers malgré l'argumentation indirecte que la qualité de ce terme n'aurait pas manquer d'apporter à notre thèse favorite : ce qualificatif gardera toujours son imprécision foncière et assurément, il ne semble plus du siècle.

La terminologie chronologique ne perdra pas non plus la face. L'expression purement clinique de « leucémie épithélioma » (ou « leucémie carcinome ») indiquera assez bien la leucoce précessive, alors que le vocable inverse d' « épithélioma leucémie » (ou « carcinome leucémie ») prouvera assez le cancer primitif et la leucose subséquente ou contemporaine des métastases.

Pareille expression, impeccable du point de vue littéral pur, restera toujours valable pour le clinicien et pour indiquer l'association pure de coïncidence. Elle sera le lot de la première partie clinique de ce travail.

Dans la deuxième partie, au contraire, d'inspiration pathogénique, les mots volontairement écourtés et amputés de leur suffixe, de « carcino-leucémies » (de « carcinomes leucémigènes » ou « leucogènes » ou « épithélio-leucémies ») et de « leuco-carcinomes » (ou « leucémies carcinogènes » ou « leuco-épithéliomas ») inspireront mieux à l'esprit le lien de subordination et de dépendance entre les deux processus pathologiques, lien dont la probation représente l'âme de notre thèse.

Le terme de « symbiose » souvent utilisé, criticable certes, se veut impartial, indépendant de toute suggestion pathogénique, dont n'est certes pas dépourvue l'expression d'association.

*
* * *

Aussi bien notre « plan de travail » sera-t-il le suivant, composé d'un premier édifice anatomo-clinique, couronné lui-même d'un faite théorique et pathogénique.

Après un simple résumé de nos 8 observations personnelles, nous fixerons l'historique, puis l'étiologie clinique de l'association cancer viscéral-leucémie.

Puis deux problèmes cliniques nous retiendrons alors et successivement : d'abord celui de la leucémie antécédente ; puis

celui infiniment plus vaste du cancer précessif et de ses réactions hématologiques ou leucémiques secondes ; enfin sera réservée une place aux faits difficiles à classer. Ces trois chapitres feront appel sans cesse aux observations publiées et étudiées de la littérature.

Ainsi se terminera la partie anatomo-clinique, la plus solidement étayée de notre thèse, quoique assurément et de naissance de partielle interprétation.

Puis viendra la partie théorique de l'étude de la symbiose carcinome et leucémie, plus inspirée d'hypothèses. Y seront successivement étudiés : les facteurs étiologiques généraux ; les deux grands processus pathogéniques de l'association et de la dépendance, régissant respectivement les leuco-carcinomes et les carcino-leucémies ; et enfin l'apparement de la symbiose étudiée, avec d'autres processus dûment établis de la nosologie, avec lesquels elle puisse être comparée avec fruit et légitimité.

*
**

Disons dès maintenant que deux ordres de statistiques ont été à la base de notre étude.

Nous avons eu connaissance de 229 cas signalés dans la littérature, d'association carcinome-leucémie. Mais ce taux associe aux observations réellement publiées (155 cas : 68 %), des chiffres simplement énoncés (74 cas : 32 %). Cette statistique « globale » numérée et chiffrée, plus étendue, mais de qualité moindre, sera retenue par nous-même au chapitre de l'étiologie clinique et nous permettra de brosser l'ensemble de la physiologie de la symbiose.

La description plus approfondie de celle-ci et de ses variétés, reposera essentiellement sur la seule statistique « valable » et précisée des 155 observations anatomocliniques, que nous avons pu retrouver, lire et étudier en toute quiétude de pensée. Si un certain nombre d'observations nous avaient échappé, et cela se pourrait, d'avance nous nous en excusons auprès du lecteur. L'idée force de cette thèse réclame un matériau de qualité, mais non d'unanimité.

*
**

Arrivons-en à nos 8 observations personnelles.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Elles sont au nombre de 8. Nous remercions de leur obligeance, pour l'une le Docteur Chassagnon, pour l'autre le Docteur Lehmann, enfin notre Maître le Professeur J. Feroldi.

On trouvera en fin de travail, ces mêmes observations, in extenso.

Résumons-les tout d'abord, avant de les classer.

A. — EXPOSE DES OBSERVATIONS.

OBS. I. (A. Guichard). — Il s'agit d'une leucémie chronique à monocytes (avec 24.000 G.B., dont 68 monocytes, et 26 monocytes au sternogramme) qui évolua 5 ans avec une ostéomarmoréose vérifiée radiologiquement et par biopsie. Puis se manifestèrent, secondaires à un épithélioma prostatique, des métastases pulmonaires et une ostéose cancéreuse en L1, remarquablement stabilisées par les œstrogènes et la radiothérapie. Après 8 ans d'évolution, la stabilisation se maintient.

OBS. II (A. Guichard). — Huit mois après amputation du sein pour épithélioma, suivie de radiothérapie locale et ovarienne, se manifeste un coma apoplectique. L'hémogramme montra une leucémie aiguë myéloblastique avec 300.000 G.B., 16 hémocytes, 51 myéloblastes. A l'autopsie : métastases hépatiques et foie leucémique.

OBS. III (A. Guichard). — Huit ans après une amputation du sein pour épithélioma, hospitalisation pour cachexie et broncho-pneumonie. Le sang montre 22.400 G.B. avec myélose discrète (94,7 de granulocytes dont 14,7 myélos neutros, 21 méta, 0,66 érythroblastes, 0,33 plasmocytes, 3,99 mononucléées seulement). Hépatisation grise du poumon droit avec métastases pulmonaires.

Obs. IV (A. Guichard). — Epithélioma gastrique ayant évolué deux mois sous un masque douloureux, fébrile. Alors que le sang était normal 18 jours avant la mort, un examen pratiqué 3 jours avant le décès montrait une myélose discrète du sang périphérique (avec 91,5 granulocytes, dont 73 polynéutros, 14,5 myélos, 3,5 méta, 0,5 myéloblastes, 1 érythroblaste pour 10.200 globules blancs). Métastases pluriviscérales et de la moelle osseuse. Outre des métastases des espaces porte, le foie présentait quelques érythroblastes, polynucléaires et mégacaryocytes.

Obs. V (A. Guichard). — Epithélioma du rein à cellules claires avec métastases pulmonaires et osseuses. 12 heures avant la mort, l'hémogramme révélait une discrète myélose avec, pour 8.800 leucocytes, 70 % de polys neutros, 4 myélocytes, 2 métamyélocytes, 2 cellules de Rieder, 4 cellules de Türk, un lymphocyte, 7 moyens monos et 9 monocytes.

Obs. VI (Dr Lehmann). — Avant l'opération d'un épithélioma glandulaire du rectum, on découvre une formule sanguine de leucémie lymphoïde. Résection du rectum et au cours de l'intervention, on constate la présence de multiples ganglions lymphatiques du mésentère, non envahis par l'épithélioma à l'examen histopathologique, mais à formule histologique de lymphose. Rate et foie macroscopiquement sains. Lymphocytose élevée du médullogramme. Huit mois après l'intervention, la formule sanguine révèle 23.000 G.B. et 67 lymphos %.

Obs. VII (Dr Chassagnon). — Epithélioma bronchique malpighien kératinisant avec métastases hépatiques, spléniques ganglionnaires et rachidiennes. L'examen anatomo-pathologique révèle, outre les métastases, des exsudats lymphoïdes du foie et du rein, étiquetés leucémiques et qui conduisirent au diagnostic rétrospectif de leucose lymphomonocytaire associée, avec 23.600 G.B., 13 lymphos, 57 monos du sang.

Obs. VIII (Dr Féroldi). — Leucose lymphoïde subleucémique, traitée depuis trois ans, avec état sanguin normalisé, quand est découvert un épithélioma glandulaire du rectum, dont le stroma est formé de cellules lymphoblastiques où s'observent quelques mitoses et d'assez nombreuses anomalies cellulaires. L'exérèse, après radiothérapie, de la tumeur rectale est réalisée sans incident.

Telles sont les observations. Il nous faut maintenant les présenter.

B. — CLASSEMENT DE CES OBSERVATIONS.

La nature de l'épithélioma, la forme et la variété de la leucose, la chronologie des deux ordres de manifestations, certaines particularités doivent être successivement signalées à propos de nos 8 observations personnelles.

1) En ce qui a trait au cancer épithélial, nous trouvons 2 cancers de sein (obs. 2 et 3) et 2 du rectum (6 et 8), 1 de la prostate (obs. 1), 1 de l'estomac (4), 1 du rein (5) et du poumon (7).

2) A propos de la forme de leucémie, on peut admettre que 5 fois il s'agissait de leucémie vraie et 3 fois, de simple réaction hématopoïétique du sang.

Parmi les leucémies vraies (cas 1, 2, 6, 7, 8), une seule fois la leucocytose atteignait 300.000 (obs. 2) avec 51 myéloblastes et 16 hémocytoblastes. Le foie était 1 fois histologiquement leucémique avec le rein (cas 7). 4 fois sur 5 (obs. 1, 6, 7 et 8), la leucocytose était subleucémique atténuée, aux taux respectifs de 24.000, 23.000 et 28.600 globules blancs, mais la formule qualitative était de type leucosique avec 68 monocytes du sang et 26 au sternum (cas 1) ; avec 67 lymphocytes du sang, lymphocytose du sternum et adénopathies lymphosiques du mésentère (cas 6) ; avec 13 lymphos et 57 monos du sang, avec exsudation lympholeucémique du foie et du rein (cas 7) ; avec 60 lymphocytes du sang (cas 8).

Trois fois sur 8 il s'agissait d'une simple réaction myéloïde du sang périphérique (cas 3, 4 et 5) ; atteignant les taux de 94,7 granulocytes dont 14,7 myéloneutros pour 22.400 G.B. (cas 3) ; de 73,1 polysneutros, 14,5 myélo, 3,5 méta, 0,5 myéloblaste, 1 érythroblaste pour 10.200 globules blancs (cas 4) ; et (cas 5) 70 % de polyneutros, 4 myélocytes, 2 métamyélocytes, 4 cellules de Rieder et 4 cellules de Tuck.

Notons en passant le parallélisme étroit de ces 2 ordres de manifestations : 1 seul cas est leucémique vrai avec 300.000 leucocytes (2) ; 7 cas sur 8 accusent une leucocytose qui ne dépasse pas 24.000 (cas 1), mais alors que les 4 cas de lymphose (cas 1, 6, 7 et 8) sembleraient acceptés par tous comme authentiquement leucémiques sur la simple formule qualitative de la formule (avec 68 monos, 67 lymphos, 70 lymphomonos, 60 lym-

phos dans les cas 1, 6, 7 et 8) et sur les données de l'intervention chirurgicale (6) ou de l'autopsie (2 et 7) ; les cas de simple myélose (3, 4 et 5) dont la leucocytose oscille de 10.200 à 22.400, resteraient de simples réactions myéloïdes du sang périphérique, se voyant interdire l'étiquette : atténuée leucémique, malgré les 94 granulos dont 14 myélos (cas 3) ; malgré les 91 granulos dont 14,5 myélos (cas 4) ; malgré les 82 granulocytes dont 4 myélocytes (cas 5).

Il y a là une différence de conception, dont nous ne saisissons pas très bien la cause et sur laquelle nous tenons à mettre l'accent. Ce fait sera retrouvé plus loin.

Sur 8 cas, le diagnostic anatomopathologique de leucémie fut porté 3 fois par la constatation d'exsudats leucémiques viscéraux : des ganglions du mésentère (6), du foie et du rein (7) et d'une myélose mégacaryocytaire discrète du foie (cas 4).

3) *La variété* de leucémie doit être vite résumée :

4 fois, il s'agissait de leucémies lympho-monocytaires (cas 1, 6, 7 et 8) : monocyttaire (cas 1), lymphoïde (cas 6), lympho-monocyttaire (cas 7).

1 fois il s'agissait d'une leucémie aiguë (avec 300.000 leucocytes) de type myéloblastique à 51 % et hémocytoblastique à 16 % (cas 2).

3 fois il y avait myélose discrète atténuée du sang avec granulocytose et nombreux myélocytes et métamyélocytes (3, 4, 5).

4) *La chronologie* d'apparition des 2 ordres de manifestations peut être précisée :

2 fois la leucémie était précessive de 5 ans 1/2 (cas 1) et de 3 ans (cas 8).

1 fois (cas 6) il y eut découverte simultanée du cancer rectal et de la leucémie lymphoïde.

Dans 5 cas, le cancer fut précessif (cas 2, 3, 4, 5 et 7) soit qu'il y ait eu tumeur primitive d'emblée, suivie de métastases (4, 5, 7), soit que la leucémie eut été contemporaine des métastases (2 et 3) survenues rétrospectivement 8 mois et 8 ans après un cancer mammaire traité par amputation de Halstedt.

5. En cas de cancer précessif, la leucémie ou la myélose furent décelées très peu avant la mort.

6. Notons la particularité que dans notre cas 2, le cancer du sein avait été traité 8 mois avant les métastases et la leucémie, par cure chirurgicale et radiothérapie locale et ovarienne.

Telles sont les particularités essentielles de nos 8 observations personnelles.

Ces cas doivent être comparés avec les données de la littérature, et une troisième partie va être consacrée à l'historique de la symbiose épithélioma-leucémie.

TROISIEME PARTIE

HISTORIQUE

L'étude nominale du parrainage de l'association morbide envisagée nous permettra de lui concéder en quelque sorte un état-civil avant que ne soit abordée la question de son étiologie clinique.

L'association d'une leucémie du sang circulant et d'un cancer épithélial semble avoir été reconnue il y a un peu plus de cent ans déjà par Bennet en 1851 qui décrit chez deux malades la coexistence d'une « leucocythémie » avec un cancer thyroïdien et avec un cancer gastrique accompagné de polyadénopathie.

Peu après, Becquerel en 1856 publia l'association d'une « leucocythémie » et d'un cancer du pylore. Whipple en 1878 rapporta un cas de cancer du pancréas avec hyperleucocytose leucémique. Hayem en 1887, à l'occasion d'un cas publié à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, où une leucocytose à 70.000 s'associait à un cancer thyroïdien, émet l'hypothèse que la leucocytose apparaît généralement à l'occasion du développement de certains cancers. En 1892, Von Limbeck publie l'association d'un cancer rénal avec une leucocytose à 80.000. Dans toutes ces observations, la leucocytose massive seule est précisée et non pas la nature des globules blancs majoritaires de la formule.

Lannois et Regaud furent les premiers en 1895 à présenter une observation de cancer utérin associé à une leucocytose à 120.000 dont ils expliquent la nature leucocytaire. L'année suivante, Marischler à l'occasion d'une leucémie associée à un hypernéphrome constate la régression du processus leucémique au cours de l'extension du cancer.

Puis la question semble verser dans l'oubli et il faut attendre 1926 avec Krumbaar qui tente un parallèle entre l'hémogramme

des leucémies et celui d'autres affections, en particulier le cancer, pour voir renaître l'intérêt des auteurs à tenter de dissocier les « fausses leucémies » ou « états leucémoides ». Dès lors les observations isolées vont se multiplier, notamment après celle de Genevrier, Lorrain et Coirre, sur un « lymphodénome leucémique associé à un épithélioma du poumon ». Citons simplement les publications de Morrisson (1932), de Schreiner et Wehr (1934), de Hoffmann (1936), de Reich (1936), de Penzold (1937). Dustin en 1941, étudiant 12 cas de symbiose de la littérature, les critique pour constater que peu d'entre eux peuvent être admis sans réserve comme des leucémies authentiques.

C'est alors que vont apparaître des statistiques plus générales. En 1941, Engelbreth-Holm publie onze cas personnels et insiste déjà sur l'âge avancé des sujets porteurs de l'association épithélioma-leucémie et sur la forte proportion des cancers cutanés. En 1947, Reiss et Conheim, puis en 1949 Axelrod et Beerman insistent au contraire sur la rareté de l'association cancer-leucémie. Riol publie en 1951 sa thèse sur les leucémies et réactions leucémioïdes associées aux cancers : ses considérations pathogéniques méritent mention. Beresford en 1952 retrouve 19 tumeurs malignes parmi ses 116 cas de leucémie lymphoïde. Dans la majorité de ces études, qui intéressent presque exclusivement la leucémie lymphoïde, le cancer et la leucémie sont seulement et simplement signalés comme la coexistence rare de deux entités morbides.

Il nous faut maintenant citer deux travaux français essentiels sur la question, consacrés il est vrai exclusivement à l'association de cancer épithélial et de leucémie lymphoïde. A Paris en 1954, Bousser et Mathé tracent une étude très documentée sur l'association. A Lyon en 1957, Piney dans sa thèse reprend le problème à propos de quatre observations personnelles, et un article de Revol, Guignon et Piney est consacré à la question en 1958.

Alors paraissent les très importantes revues des auteurs américains, qui apportent leurs statistiques homogènes et massives de leucémies de tous les types mais sans aucun détail d'observations. Moertel et Hageborn en 1957, sur 2.134 cas de leucémies étudiées, colligent 52 cas d'association personnels. Lawrence et Donald en 1959, rapportent sur 329 leucémies 21 cas

personnels d'association. A ces deux études princeps, il faudrait en ajouter d'autres numériquement moins importantes : Osgood et Seaman en 1952 ; Cornes, Jones et Fischer en 1961 ; Pisciotta et Hirschbœck en 1957. En même temps, les observations isolées vont se multiplier dans la littérature, donnant lieu à remarques pathogéniques. Nous citerons celles de Bourdial, Lallemand et Sarfati en 1959 ; de Roujeau et Peraldi en 1960 ; de Bernard et Ledoux en 1960 ; de Clay, Calvet, Demaille, Adenis en 1962 ; de Blestkina et Toluzanof en 1963 ; de Flandrin, Hollard, Chagny en 1963. Rappelons enfin l'article de notre Maître le Professeur A. Guichard paru dans le *Lyon Médical* du 15 septembre 1963 sur « l'association épithélioma-leucémie, leucocarcinomes et carcinoleucémies » (à propos de quatre cas personnels) et qui a été pour nous le canevas de cette thèse. Dans l'analyse que le Professeur J. Bernard a bien voulu faire de cet article dans la *Presse Médicale* du 18 janvier 1964, il cite deux observations complexes d'association cancer-leucémie. Ces deux cas n'ayant pas été publiés, à notre connaissance, nous ne nous sommes pas cru autorisés de les signaler autrement qu'à la fin de cet historique, mais plusieurs fois au cours de ce travail nous nous référerons, chemin faisant, à ces deux belles observations de haute qualité dogmatique.

Pareille étude historique nous montre bien la rareté de l'association épithélioma-leucémie, qui malgré tout est loin d'être exceptionnelle. Par ailleurs, la prévalence de la leucémie lymphoïde apparaît déjà par le nombre proportionnellement important des travaux qui lui sont consacrés dans l'association ; enfin la discussion des rapports réciproques entre les deux affections a reçu de multiples interprétations selon les auteurs qui les ont étudiés.

Ainsi se présente dans le temps et avec le parrainage patronymique des auteurs qui ont entrouvert la question, la perspective de la symbiose cancer épithélial-leucémie.

Un bref, mais important, chapitre d'étiologie clinique va être exposé maintenant, concernant l'ensemble de cette association morbide, qui nous permettra d'en mieux saisir la personnalité d'ensemble.

QUATRIEME PARTIE

ETIOLOGIE CLINIQUE

Dans cette partie d'étiologie clinique, la symbiose épithélioma-leucémie va nous apparaître en toute personnalité d'ensemble, à la lumière de la « statistique globale » des 229 cas signalés dans la littérature.

Nous répétons ici que pour les deux parties suivantes, concernant les deux éventualités évolutives de la symbiose, leucémies carcinomes et carcinomes leucémies, seule la « statistique utilisable » de 155 cas détaillés sera retenue.

Les conditions de l'apparition clinique de cette symbiose, tirées de notre étude statistique globale de la littérature ; la réelle fréquence ou rareté, en chiffre absolu ou relatif, de ce syndrome ; les raisons profondes de cette réelle fréquence ou rareté ; les proportions réciproques de la symbiose en fonction des leucémies et des épithéliomas en général ; les relations statistiques précises entre la leucémie et ses variétés, le cancer et ses localisations, à l'intérieur même de l'association morbide ; certaines incidences thérapeutiques ; les questions d'âge et de sexe ; les tableaux récapitulatifs enfin, vont être successivement étudiés.

A. — Incidence générale de la symbiose épithélioma-leucémie.

De cette symbiose, nous avons pu trouver dans la littérature, dans notre « statistique globale », 229 cas signalés. Selon les tendances propres à l'esprit de chacun, les qualificatifs, de fréquence, ou de rareté, pour une pareille association, pourraient, avec autant de légitimité apparente, être à tour de rôle avancés. Parlons donc et préférentiellement, d'incidence.

Dans cette statistique, l'étiquette des cancers disparaît subitement, car elle est de moindre personnalité, et seule transparaît l'individualité leucémique, plus caractérisée. C'est ainsi que sur 229 cas, il y a 71 % de cas de leucémie lymphoïde (161 sur 229), 20 % de leucémie myéloïde (47 cas sur 229) et 9 % de leucémie aiguë (21 cas sur 229).

Les pourcentages sont similaires sur la statistique utilisable précisée (de 155 observations publiées, compte non tenu des 74 cas cités simplement ou non retrouvés).

La leucémie lymphoïde arrive en premier au taux de 74 % (115 cas valables sur 155 observations valables de symbiose ; ont été négligés 46 cas non retenus ou non retrouvés sur un total de 161 lymphoses sur les 229 cas globaux).

Puis vient la leucémie myéloïde à 17 % (27 cas valables sur 155 observations de symbiose ; ont été négligés 20 cas non détaillés et 10 non retrouvés sur un total de 47 myéloses leucémiques sur 229 cas).

Enfin, au dernier rang, la leucémie aiguë, avec 9 % des cas (13 cas valables sur 155 observations valables de symbiose ; ont été négligés 8 cas : 7 de Mertel et Hagedorn non détaillés et un de Mautner non retrouvé, sur un total de 21 leucémies aiguës sur 229 cas).

Dans cette fresque rapide de la personnalité d'ensemble de la symbiose leucémie-épithélioma il nous est permis, en anticipant sur les deux parties suivantes de notre thèse et au risque de répétitions ultérieures, de dire dès maintenant que l'éventualité du cancer préleucémique arrive en tête de fréquence, à 37 % (58 cas sur 155), avant le groupe des leucémies antécédentes, 22 % (34 cas sur 155), ces deux groupements se partageant 59 % des cas (92 cas sur 155) ; mais il reste un fort pourcentage d'observations chronologiquement inclassables, soit 41 % (63 cas sur 155).

L'arbitraire des pourcentages pourrait disputer jusqu'à l'infini, en revendiquant avec autant de vivacité, soit l'expression de fréquence, soit celle de rareté, dans le sens du chiffre absolu ou du taux relatif. Mais à bien vouloir ne se rappeler qu'un seul instant la fréquence des leucémies et surtout celle des épithéliomas observés en médecine quotidienne, le terme de rareté de l'association carcinome-leucoce apparaît en toute force clinique, « la fréquence absolue d'une telle symbiose devant se muer en une véritable rareté relative », plus conforme à la réalité des faits et qu'il nous faut expliquer.

B. — Les causes de rareté de la symbiose.

Pareille « rareté » pourrait à notre sens, tenir à deux faits non négligeables, l'insuffisance des examens de dernière heure, l'effet de certaines thérapeutiques employées.

Il semble que dans tous les services hospitaliers et centres anti-cancéreux, les néoplasiques sont ou doivent être soumis, nous le pensons, à des investigations hématologiques régulières et il apparaît qu'aucune incidence leucémique ne pourrait échapper aux observateurs. Il n'en serait peut-être plus de même au stade précédant l'échéance dernière. Se souvenant de ces myéloses aleucémiques décalcifiantes à forme ostéomalacique qui se présentent sous le masque d'une ostéoporose généralisée à marche rapide de l'adulte, et dans laquelle apparaît à l'hémogramme, la veille seulement de la fin de l'existence une myélose myéloblastique subleucémique ; se remémorant ces ostéomalacies de l'adulte, mais évolutives et fébriles, dans lesquelles seul l'examen hématologique des derniers jours décelait la lancée dans la circulation de quelques érythroblastes, myélocytes ou plasmocytes ; réfléchissant à ces hémopathies ostéotropes évoluant sous le masque d'ostéopathies primitives, lesquelles à « la pénultième heure seulement, dévoilent dans le sang périphérique leur véritable visage » (A. Guichard), notre Maître a l'habitude depuis longtemps dans son service, de préconiser chez de nombreux malades, la pratique systématique de « l'hémogramme du dernier quart d'heure ». Par cet examen presque de parti-pris, d'assez nombreuses leucémies et hémopathies frustes ont pu être décelées en finale de syndromes aberrants ou impossibles à étiqueter. Ainsi en est-il de ces sarcomes, à localisation variable d'ailleurs, que la survenue de quelques hémocytoblastes en décharge sanguine terminale a pu faire rapporter à l'authentique leucosarcomatose de Sternberg. Par cette méthode de l'hémogramme systématique tardif, il se pourrait que les réactions myéloïdes atténuées des cancers apparaissent dorénavant plus fréquentes, tout comme le nombre des carcinoleucémies observées.

Par ce seul et unique moyen, certaines de nos observations furent précisées :

Leucémie aiguë myéloblastique la veille de mort à 800.000 globules blancs, dont 16 hémocytoblastes et 51 myéloblastes (observation 2).

Dans la phase de récidence métastatique d'un épithélioma du sein, myélose terminale quelques heures avant le décès au cours d'un épithélioma broncho-pulmonaire avec 24.000 globules blancs et 94,7 % de granulocytes (observation 3).

Enfin, myélose sanguine apparue trois jours avant la mort au cours d'une carcinose généralisée à point de départ gastrique avec 14,5 myélocytes, 3,5 métamyélocytes, 0,5 myéloblaste, 1 érythroblaste pour 10.200 globules blancs (observation 4).

Une leucémie aiguë et deux myéloses terminales ont été ainsi diagnostiquées.

Une autre condition que l'insuffisance pratique des hémogrammes terminaux chez les cancéreux peut jouer en sens inverse dans le déterminisme des carcinoleucémies. La généralisation de plus en plus poussée actuellement des « agents antimitotiques » dans le traitement des cancers et métastases inopérables, substances antimitotiques, qui par la leucopénie qu'elles provoquent, sont aussi un agent non négligeable dans le traitement des leucémies, pourrait elle aussi être à la base d'une réelle rareté de la symbiose morbide envisagée.

Il en serait peut-être de même, en sens parallèle, mais aussi en sens contraire, de l'usage de la radiothérapie et des radiations ionisantes. Le rôle de telles substances et des antimitotiques sera d'ailleurs retrouvé plus loin en fin de cette partie étiologique.

*
* *

Après le rappel de ces deux facteurs de raréfaction possible de l'association cancer épithélial-leucémie, reprenons notre problème initial de l'incidence générale de cette symbiose, avant d'envisager la fréquence particulière de chacune de ses composantes.

Pour établir un tel taux d'incidence générale et particulière, les données nous sont souvent livrées trop fragmentaires. Toute statistique personnelle de chaque auteur devrait établir et le nombre des leucémies, et celui des épithéliomas, et celui des associations observées. D'une telle exigence scientifique nous restons assurément fort loin et encore faudrait-il que les malades n'aient été l'objet d'aucun triage, ni orientation particulière vers des services spécialisés. Force nous est donc de nous limi-

ter à des comparaisons partielles, afin de chiffrer successivement le taux des leucoses chez les cancéreux et celui du cancer chez les leucémiques.

C. — Fréquence particulière des leucémies et du carcinome au cours de la symbiose.

1. Au cours du cancer épithélial, quel taux de l'incidence leucémique nous livrent les statistiques ?

Les renseignements restent pauvres. Schreiner et Wehr, sur 10.750 autopsies de cancéreux, relèvent 4 leucémies associées (0,03 %). Weitzel en 1958, sur 3.398 cancéreux autopsiés, dont 4,2 % de cancers viscéraux doubles, retrouve 8 % d'association d'une leucémie ou d'un lymphome malin, à l'épithélioma ; cet auteur insiste sur les modalités de son recrutement qui lui fournit des chiffres prédominants.

Les insuffisances nettement aperçues de toutes les statistiques de ce genre, concernant le nombre des leucémies observées chez les cancéreux, tiennent vraisemblablement à la négligence des examens cliniques minutieux de tels sujets appelés à une disparition proche ; ou au peu d'intérêt médical qu'un tel examen suscite habituellement ; à la difficulté matérielle et morale à laquelle il se heurte ; à l'oubli de demander des hémogrammes de système à une période terminale de la généralisation cancéreuse. Mais il y a plus encore.

Pour être scientifiquement valable, l'examen sanguin dit du « dernier quart d'heure » devrait se compléter chez le cancéreux, théoriquement du moins, d'un sternogramme ; les plus élémentaires exigences rendent impossible une telle pratique et les cancéreux ont droit, eux aussi, à leur « quart d'heure d'humanité ». Pareille explication vaut aussi, pour ces réactions dites paranéoplasiques, trop longtemps restées ignorées et sur lesquelles notre Maître insistait déjà en 1942. L'intérêt de leur description apparaît aujourd'hui évident, puisque, ne se contentant pas de surgir à la période terminale, ces manifestations paranéoplasiques peuvent fort bien être inaugurales et permettre de dépister une néoplasie encore latente et plus ou moins curable.

Enfin, au cours des autopsies systématiques de cancéreux, les leucémies pourraient être également retrouvées.

Rappelons ainsi que dans notre observation 6, ce fut la constatation au microscope d'exsudats leucémiques du foie, au cours d'un cancer du poumon, qui nous poussa à nous enquérir de la formule sanguine : quatre jours avant le décès, pour 23.600 globules blancs, on relevait 56 % de moyens mononucléaires et 13 % de lymphocytes.

A pareille indigence des statistiques de cancéreux dans le taux de l'incidence leucémique, indigence dont nous venons de dire seulement quelques raisons, l'éventualité opposée nous apparaît bien plus heureuse.

2. *Dans les statistiques de leucémies, quel est le degré de fréquence du cancer épithélial ?* Les tableaux chiffrés donnent une réponse bien plus étudiée et à cela, il est plusieurs explications.

Les statistiques de leucémies semblent intéresser les médecins plus que celles des cancers.

Celles des leucémies sont en général et partout, surtout aux Etats-Unis, globales, massives, universelles, systématiques, donc plus exactes.

Chez un leucémique, les signes fonctionnels, toujours bruyants et un peu ectopiques, du cancer épithélial survenu, favorisent sa découverte clinique. Ils conduisent à une intervention chirurgicale, suivie d'un examen histologique, qui assure le diagnostic de la symbiose.

A l'autopsie d'un leucémique, il est infiniment plus facile de ne pas laisser échapper un cancer viscéral, que de ne pas laisser passer une leucémie à celle d'un cancéreux.

C'est en recherchant chez un leucosique, une localisation viscérale dite leucémique de la maladie, qu'à l'occasion de symptômes pulmonaires, gastro-intestinaux, rectaux, cutanés, oculaires, osseux, les malades sont adressés à la consultation de divers spécialistes ou soumis à une exploration radiologique ou instrumentale. La néoplasie épithéliale est découverte ainsi.

Et ce ne serait certes pas un paradoxe que de soutenir, qu'il serait plus aisé de découvrir un épithélioma au cours d'une leucémie, qu'une leucose au cours d'un carcinome.

Dans les statistiques de leucémies, quel est donc le taux de l'incidence du carcinome ?

Mœrtel et Hagedorn, sur 2.134 leucémies étudiées de façon homogène, relèvent 52 épithéliomas (soit 2,4 %), dont 45 fois le diagnostic avait été porté cliniquement et 7 fois évoqué à l'autopsie seulement. Remarquons que pour un nombre voisin de lymphomes malins (2.340), ces auteurs retrouvent 68 épithéliomas associés, soit un nombre comparable (2,9 %).

Lawrence et Donald signalent 21 cas d'association sur 329 leucémies (6,3 % des cas).

Osgood et Seaman, colligeant leurs 163 cas de leucémies, notent 13 cas d'association (7 %), alors qu'Hoffmann n'en retrouve que 3 cas parmi ses 174 cas de leucémies (1,7 %).

Le pourcentage moyen d'association de ces statistiques précédentes auxquelles nous joignons celle de Mider (21 associations sur 519 hémopathies) atteint donc 3,1 % des cas de leucémie.

A la fin de ce chapitre, des tableaux d'ensemble résumeront toutes les données numériques que nous aurons développées chemin faisant.

Telle est la statistique globale que nous pouvons tenir pour légitime, de l'incidence générale épithélioma et leucose.

Mais il est des statistiques particulières en relation avec la « variété de leucémie » et la « localisation de carcinome ».

D. — Relations particulières entre leucémie et carcinome dans la symbiose.

1. *La variété cytologique de leucémie* doit être comparée avec l'incidence du carcinome, primitif ou subséquent.

Là encore nous aurons recours aux auteurs américains dont les larges, presque immenses, mais homogènes séries, permettent de se forger une opinion précise. Les données apparaissent nettes.

La leucose lymphoïde vient en tête (102 cas sur 2.158 leucémies, soit 4,7 % dans la symbiose leucémie épithélioma), puis la myéloïde (25 cas sur 915 leucémies, soit 2,6 %) et enfin la leucémie aiguë (14 cas sur 1.014 leucémies, soit 1,3 %).

Etudions maintenant successivement ces trois variétés de leucémie en fonction de la survenue d'un carcinome.

a) Les statistiques de « leucémies lymphoïdes » nous offrent en effet, avons-nous vu, 4,7 % d'épithéliomas associés ; sur 2.158 leucémies, nous apprend le tableau II, 102 s'associaient à un cancer épithélial. Mais un fait particulier méritait d'être souligné à l'intérieur de ce classement.

Sur ce chiffre par nous colligé (de 2.158 leucoses lymphatiques associées à 102 épithéliomas, soit 4,7 %) nous relevons sur 259 cas de leucémies autopsiées, 27 cas d'épithélioma associé, soit 10,4 %. Une telle élévation du pourcentage (4,7 % à 10,4 %) nous montre que la généralisation des autopsies augmenterait singulièrement la fréquence de l'association leucémie-cancer, la doublerait même et plus, à s'en rapporter trop aveuglément aux chiffres. Il est probable que, comme le disait déjà Whipham, en 1875, bon nombre de cas diagnostiqués cliniquement leucémie se révéleraient, à l'examen anatomopathologique, comme associés à d'authentiques épithéliomas.

b) Dans le même cadre des leucémies associées à un cancer, après la leucémie lymphoïde et derrière elle, vient en deuxième place, mais avec netteté la « leucémie myéloïde ». Pareille maladie se compliquerait de cancer épithélial dans 2,6 % des cas (contre 4,7 pour la leucémie lymphoïde rappelons-le) : 915 cas de leucémie myéloïde nous sont présentés dans le tableau IV revendiquant 25 cas d'épithéliomas. Le pourcentage est donc loin d'être insignifiant.

Ici encore, comme pour la lymphose épithélioma, nous voyons que le pourcentage de 2,6 s'élève sur le tableau des autopsies systématiques à 5,1 : sur 237 leucémies myéloïdes vérifiées par autopsie, on trouve 12 cancers.

c) Quant à la « leucémie aiguë », elle revendique 1,2 % d'épithéliomas (contre 4,7 % pour la lymphoïde et 2,6 pour la myéloïde). Mœrtel et Hagedorn donnent pour leurs 867 cas de leucémie aiguë, un total de 10 cancers épithéliaux associés. Là encore le pourcentage s'élève de 1,2 % à 3,1 % sur les 129 cas autopsiés (4 associations).

A la fin de cette statistique des leucémies associées à un épithélioma, nous montrant que l'association s'observe plus souvent dans la leucémie lymphoïde (4,7 %, 102 cas de cancers sur 2.458 leucémies), plus rarement dans la leucémie myéloïde

(2,6 %, 25 cas sur 915 leucémies) et plus exceptionnellement dans la leucémie aiguë (1,2 %, 10 cas sur 867 leucémies) ; que peut-on conclure d'une telle association chiffrée ?

L'association leucémie compliquée de cancer épithélial se montre donc, sur ces grandes statistiques de leucémies, en accord complet avec le nombre global d'observations retrouvées dans la littérature et étudiées par nous, des leucémies carcinogènes et d'épithéliomas leucémigènes (161 cas de leucémie lymphoïde, 47 cas de leucémie myéloïde et 21 cas de leucémie aiguë).

Il semble ensuite que l'incidence d'une telle symbiose dans la statistique globale des épithéliomas (comme nous l'avons vu au paragraphe précédent) et dans celle des leucémies (comme nous l'étudions à l'instant) méritait avant tout d'être comparée à l'incidence normale des leucémies d'une part et des épithéliomas de l'autre, dans la population saine d'une contrée ou d'un pays et pendant la même période.

C'est ce qui a tenté Lawrence et Donald en 1949, grâce à l'étude faite par les « Vitals Statistics in the United States ». D'après les lois de la probabilité à 0,01 % près, en fonction du taux de cancer et de leucémie dans la population des U.S.A., le taux de fréquence théorique de la symbiose apparaissait au chiffre de 3,68 pour l'apparition d'un cancer au cours de la leucémie lymphoïde et de 0,95 pour la myéloïde. Or les nombres réels, présentés par les auteurs dans leur statistique cliniquement établie alors, atteignaient respectivement 11,95 % et 9,68 %.

Tout se passerait donc comme si, aux Etats-Unis et à une époque donnée, pour des âges précisés, la réalité clinique des leucémies carcinogénétiques soit près de 3 et 10 fois plus marquée que les pourcentages prévus, respectivement en ce qui concerne la lymphose et la myélose leucémiques. Déjà apparaît doucement, mais en toute lumière, la réalité d'un lien de causalité entre les deux affections, dont l'association serait bien davantage que le fait d'une coïncidence.

Peut-on aller plus loin et demander aux statistiques de préciser ce lien de causalité ?

Nous avons été frappé par le nombre élevé des traitements radiothérapiques mis en œuvre au cours de l'évolution de la première maladie de la symbiose, précédant l'apparition de l'affection seconde. Doivent-ils être incriminés ? Nous revien-

dront plus tard et en plus d'un point, sur cette question importante mais discutable. Mœrtel et Hagedorn admettent que la fréquence d'une lésion maligne autre, chez les sujets porteurs de leucémie, dépasse celle de la population normale du même âge, mais le rôle de la radiothérapie antileucosique leur semble discutable ; Gunz au cours d'une étude statistique sur les facteurs étiologiques des leucémies, conclut à une prédisposition personnelle certaine et familiale possible au cancer épithélial chez les sujets atteints de lymphose. Par contre, Piney dans sa thèse, se basant sur la comparaison des fréquences des lymphoses et des épithéliomas selon l'âge conclut à la coïncidence simple.

Au total, nous pensons qu'il faut faire confiance aux statistiques massives et aux études mathématiques des Anglo-Saxons et admettre que les épithéliomas sont plus fréquents chez les leucémiques, que dans la population normale, toutes choses étant égales d'ailleurs.

Quant à expliquer cette fréquence exagérée, nous ne pouvons le faire que de façon hypothétique : s'agit-il d'une cancérisation due aux radiations ionisantes administrées dans un but thérapeutique de la leucose ? S'agit-il d'une prédisposition personnelle, d'un « terrain » propice aux affections malignes, ou encore d'une localisation autre ou d'une dégradation de l'agent leucémigène ? Toutes ces hypothèses, nous les retrouverons plus loin.

Pour ce qui est enfin de la plus grande fréquence de la leucémie lymphoïde, telle que ce type de leucose est le plus souvent seul à retenir l'attention des auteurs de la littérature dans le cadre de l'association qui nous intéresse, elle peut être expliquée semble-t-il par l'âge moyen identique de survenue des deux affections, entre 50 et 70 ans environ, l'âge de la lymphose étant celui du cancer ; par la longueur habituelle de l'évolution clinique reconnue à cette variété de leucémie (5,4 années en moyenne pour Lawrence et Donald contre 3,2 années à la leucémie myéloïde) ; enfin par la proximité topographique des relais ganglionnaires dans la phase régionale d'invasion du cancer épithélial, notion qui est un peu personnelle à ce travail et sera développée au chapitre de la pathogénie.

Le revers de la question apparaît alors à l'esprit.

2. *Le siège initial du carcinome* mérite comparaison avec l'incidence de la leucémie princeps ou secondaire.

Il nous faut maintenant envisager la « localisation initiale des épithéliomas » rencontrés d'une part dans les leucémies en général et d'autre part en fonction des diverses variétés de celles-ci.

A la réflexion, il ne nous semble pas que des conclusions puissent être tirées absolues de cette étude générale, les faits et les chiffres variant de toute évidence selon que l'on envisage l'un ou l'autre des deux problèmes inverses, du cancer leucogène ou des leucémies carcinopoïétiques. Nous le verrons d'ailleurs plus loin, en étudiant l'une après l'autre, ces deux éventualités. Quelques précisions peuvent être néanmoins apportées.

Un fait vient tout de suite perturber cette étude : la primauté de la symbiose « cancer cutané - leucémie lymphoïde » (44 cas sur 161 cas d'association concernant la lymphose : 27 %, contre 5 cas sur 47 pour la leucémie myéloïde : 10 %). La fréquence de cette association semble en faire une entité à part, autonome, en dehors des règles habituelles, en particulier évolutives.

La question générale de l'association épithélioma-leucémie aurait certes gagné à être expurgée du cas particulier de cette symbiose lymphose-épithélioma cutané ; l'intérêt de notre étude tiendrait alors surtout à la grande classe des seuls épithéliomas viscéraux, associés à une leucémie (118 cas sur 161 épithéliomas-lymphose, soit 73 %) :

A côté de cette primauté cancer cutané-lymphose, voyons quels sont les cancers viscéraux extra cutanés les plus souvent rencontrés dans les leucémies en général, puis dans chaque variété de celle-ci.

Après les épithéliomas cutanés (51 cas, soit 22 %), les carcinomes viscéraux les plus souvent rencontrés dans la symbiose épithélioma et leucémie en général (sans préjuger de la chronologie des deux affections) restent ceux dont la fréquence absolue paraît la plus importante en médecine interne courante : localisation gastrique : 35 cas sur 162 cancers-leucémies (15,2 %) ; rectocolique 28 cas (12 %) ; bronchopulmonaire 25 cas (10,8 %) ; mammaire 23 cas (10 %) ; le pourcentage tombe ensuite à 4 %

pour les épithéliomas viscéraux, utérins, prostatique (9 cas), puis en dessous, avec les localisations rénales, laryngées, ovariennes, œsophagiennes. Toutes précisions seront fournies sur les tableaux en fin de chapitre.

Pareille dilection du siège du cancer peut-elle être également retrouvée en fonction de la variété de leucémie ?

En ce qui concerne la leucémie lymphoïde, l'épithélioma cutané est nettement prééminent, comme nous l'avons dit, avec 44 cas sur 161 (soit 27 %). Il est suivi des localisations gastriques, 24 cas (15 %) ; rectosigmoïdes, 18 cas (11,3 %) ; bronchiques, 18 cas (11,3 %) ; mammaire, 14 cas (8,6 %) ; prostatique, utérine, vésicale, 7 cas chacun (soit 4,3 %), alors que les autres cancers sont beaucoup plus rares.

La leucémie myéloïde présente des pourcentages différents. C'est ainsi que le cancer gastrique est le plus souvent rencontré, associée avec elle, 10 cas sur 47 (soit 21 %) ; puis le cancer bronchopulmonaire, 6 cas (12,7 %) ; cutané, utérin et mammaire, 5 cas chacun (soit 10,5 %), et enfin rectal, 4 cas (8,5 %).

La leucémie aiguë, sur 21 cas rapportés d'association, l'est 6 fois avec un épithélioma rectocolique (26,7 %) ; 4 fois avec un cancer du sein (19 %) ; 2 fois avec un carcinome cutané, thyroïdien et testiculaire. Ici, les pourcentages sont moins à retenir, car le petit nombre de cas rapportés entraîne dans leurs calculs des causes d'erreur.

Ces chiffres sont résumés dans le tableau VII.

E. — Quelques incidences thérapeutiques.

Nous avons déjà signalé plus haut, nous devons envisager plus loin encore, le rôle possible des traitements radiothérapiques de la première affection, leucémie ou carcinome favorisant le déclenchement de l'affection seconde. Rappelons-le ici, comme il se doit ; la brièveté de ces lignes excusera la répétition.

Mais une telle fréquence et de telles modalités de symbiose dépendraient-elles de l'âge et du sexe des malades ?

F. — L'âge.

L'âge des malades varie en fonction de la variété de leucémie et de celle de l'épithélioma ; mais dans l'immense majorité des

cas, l'association demeure le lot de la seconde moitié de la vie, et surtout après 50 ans.

On remarquerait d'ailleurs un décalage entre l'âge des cas d'association, et celui des leucémies observées isolément : Lawrence et Donald ont fixé à 54 ans et 41 ans, l'âge moyen respectif de début pour la leucémie lymphoïde et myéloïde d'après leurs études statistiques. Or, dans nos cas de lymphose et myélose associées à un épithélioma, ces chiffres sont plus élevés et atteignent respectivement 60 et 51 ans. Quant à l'âge de début des deux maladies de la symbiose, il serait de 62 ans chez nos malades pour la leucose et 59 pour le cancer.

L'âge favoriserait donc la survenue d'un épithélioma au cours de la leucémie.

Existerait-il des notions particulières au sexe ?

G. — Le sexe.

L'association leucémie-épithélioma se rencontre dans les deux sexes, mais reste plus fréquente dans le sexe masculin où sa fréquence est environ double. Sur 155 cas où le sexe est indiqué dans les associations consultées, on note 54 cas féminins et 101 cas masculins.

*
**

En conclusion, nous rappellerons que, au cours des leucémies en général, c'est la variété lymphoïde qui le plus souvent s'associe à un épithélioma, suivie ensuite de la leucémie myéloïde, puis de leucémie aiguë.

Cette association survient le plus souvent à un âge avancé, elle est deux fois plus fréquente chez l'homme.

Quant aux divers types d'épithéliomas, ils ne sont pas différents de ceux que l'on pourrait attendre, si l'on tient compte de leur fréquence relative et absolue aux âges de survenue électifs des diverses leucémies.

H. — Les tableaux statistiques.

Ils sont particulièrement évocateurs de pareilles conclusions.

TABLEAU I
LEUCEMIES EN GENERAL

Auteurs	Leucémies (nombre)	Cancers associés	Pourcentage
Mørtel et Hagedorn	2.134	52	2,4
Lawrence et Donald	329	21	6,3
Mider et Schilling	519	16	3,1
Osgood et Seaman	163	13	7,6
Hoffmann	174	3	1,7
Total	3.310	105	3,1

TABLEAU II
LEUCEMIE LYMPHOIDE

Auteurs	Nombre de lymphoses	Cancers associés	Pourcentage
Mørtel et Hagedorn	739	31	4,2
Pisciolta et Hirschbøck..	86	9	12,8
Osgood et Seaman	102	12	11,8
Hoffmann	86	1	1,2
Beresford	106	19	17,9
Lawrence et Donald	162	14	8,9
Rendu	100	2	2
Morrisson	600	2	0,33
Scott	88	2	2,4
Engelbreth-Holm	31	7	22
Cornes, Jones et Fischer.	58	3	5,1
Total	2.158	102	4,7

TABLEAU III
LEUCEMIES LYMPHOIDES — CAS AUTOPSIES

Auteurs	Nombre de leucémies	Cancers associés	Pourcentage
Mørtel et Hagedorn	39	7	18,9
Pisciolta et Hirschbøck..	54	9	16,7
Osgood et Seaman	47	2	4,3
Lawrence et Donald	119	9	7,6
Total	259	27	10,4

TABLEAU IV
LEUCEMIE MYELOIDE

Auteurs	Nombre de leucémies	Cancers associés	Pourcentage
Mørtel et Hagedorn	528	11	2,1
Osgood et Seaman	61	2	3,3
Hoffmann	88	2	2,3
Lawrence et Donald	167	7	3,6
Engelbreth-Holm	15	2	12
Cornes, Jones et Fischer.	56	1	1,8
Total	915	25	2,7

TABLEAU V
LEUCEMIE MYELOIDE — CAS AUTOPSIES

Auteurs	Nombre de leucémies	Cancers associés	Pourcentage
Moertel et Hagedorn	36	4	11,1
Osgood et Seaman	43	2	4,7
Lawrence et Donald	158	6	3,8
Total	237	12	5,1

TABLEAU VI
LEUCEMIE AIGUE

Auteurs	Nombre de leucémies	Cancers associés	Pourcentage
Moertel et Hagedorn	867	10	1,2
Cornes, Jones et Fischer.	147	4	2,7
Total	1.014	14	1,3

TABLEAU VII
SIEGE DES CARCINOMES (statistique globale)

Siège du cancer	Leucémie lymphoïde	Leucémie myéloïde	Leucémie aiguë	Nombre total	Pourcen- tage
Peau	44 (27 %)	5 (10,5 %)	2 (9,5 %)	51	22
Bronche	18 (11,3 %)	6 (12,7 %)	1	25	10,8
Larynx	4	1	0	5	
Pharynx, cavum	1	1	0	2	
Langue	3	0	0	3	
Oesophage	2	2	0	4	
Estomac	24 (15 %)	10 (21 %)	1	35	15,2
Recto-colique	18 (11,3 %)	4 (8,5 %)	6	28	12
Appendice	1	0		1	
Foie et voies biliaires.	1	1		3	
Pancréas	2	1		3	
Rein	2	1		7	
Vessie	6	2	0	9	4
Prostate	7 (4,3 %)	1	1	9	4
Utérus	7 (4,3 %)	5 (10,4 %)	0	12	5,4
Ovaire	7 (4,3 %)	2	1	5	
Testicule	2		2 (9,5 %)	2	
Sein (chez la femme)..	0	5 (10,4 %)	4 (19 %)	23	10
Thyroïde	14 (8,4 %)		2 (9,5 %)	2	
Total	161	47	21	229	



Ainsi finissent, avec les généralités, nos observations personnelles, l'historique et enfin l'étiologie clinique, les prolifomènes de notre travail. La symbiose carcinome-leucémie nous est maintenant connue dans sa physionomie générale.

Il va nous être maintenant possible d'entrer plus avant dans la connaissance de sa personnalité anatomo-clinique et des deux visages sous lesquels elle a l'habitude de se révéler à nous.

L'étude de la littérature, déjà entrouverte au chapitre de l'historique, nous apparaît comme n'étant pas dépourvue d'une certaine diffluence ou prolixité, qui sont loin de satisfaire pleinement à l'esprit.

La statistique dorénavant retenue sera « la statistique utilisable » comprise des 155 observations publiées et précisées dans la littérature, retrouvée, lues et toutes étudiées par nous.

Parmi ces 155 observations, il nous est apparu qu'une certaine coordination, nous n'osons pas prononcer le mot ordre, méritait d'être introduite dans le classement, sans le sceau éminemment instinctif de l'évolution chronologique réciproque des deux ordres de manifestations.

Quel classement établir ? Quel taux de fréquence leur reconnaître ?

D'après les données de la littérature, cinq options existent : la leucémie précessive, la leucose subséquente, l'ensemble cancer primitif et leucémie contemporaine, les carcinomes trouvés à l'autopsie des leucémiques, les épithéliomas contemporains des métastases d'une tumeur première ancienne ou extirpée chirurgicalement.

La question nous est apparue pouvoir et devoir être simplifiée, en ce sens que deux éventualités et deux seules nous ont semblé devoir être observées. Elles servent de canevas à notre travail.

D'une part, il est des cas où la leucémie commence et le cancer suit. La plupart des observations de carcinomes trouvés à l'autopsie des leucémiques devraient pouvoir entrer dans ce cadre.

D'autres fois, c'est le cancer épithélial qui est précessif et la leucémie subséquente. A ces cas s'incorporent de toute évidence

les leucémies contemporaines (ou annonciatrices) des métastases, en cas de tumeur mère stabilisée ou extirpée chirurgicalement.

Restera un troisième lot d'observations inclassables, que les données imparfaites de leurs protocoles descriptifs ou le désintérêt présenté par leurs présentateurs vis-à-vis du problème en cours, nous interdisent d'assimiler à l'un ou à l'autre de ces deux groupes, mais auxquels néanmoins il est impossible qu'elles n'appartiennent pas.

De ces trois éventualités, quelle est l'exacte fréquence ?

Pour déterminer cette fréquence, à l'anonyme statistique globale et quantitative des 229 cas, nous avons substitué la statistique utilisable et précise des 155 cas, qui nous montre que la leucémie précessive se rencontre dans 22 % des cas (34 cas sur 155), le cancer préleucémique dans 37 % (58 cas sur 155), compte non tenu de l'indosé 41 % (63 cas sur 155).

De ces trois possibilités, celle de la leucémie précessive va nous retenir en premier.

CINQUIEME PARTIE

LA SYMBIOSE LEUCEMIE EPITHELIOMA

(leucémie-carcinome) (leucémie précessive)

**leucémie pré-épithéliomateuse, carcinome
post-leucémique**

Dans cette éventualité caractérisée, la seule qui soit d'association, comme nous l'avons dit et le verrons plus loin, la leucémie précède manifestement dans le temps et l'espace et la nosologie, et d'un intervalle souvent très long, le cancer épithélial subséquent. Pour désigner cette éventualité bien spécifique, nous avons proposé l'appellation, si évocatrice par la chronologie des termes, de leucémie-épithélioma (leucémie-carcinome).

C'est l'éventualité venant en deuxième ligne de fréquence, rappelons-le d'emblée, de 22 % (34 cas sur 155) ; un peu en retrait et en arrière du cancer préleucémique (37 % : 58 cas sur 155) ; compte tenu de l'importance des cas non classables (41 % : 63 cas sur 155).

La difficulté majeure à laquelle nous nous sommes heurtés à son propos, réside dans l'interprétation des observations publiées dans la littérature. Quels sont les cas réellement prouvés de leucémie précessive ? Ceux classés comme tels le méritent-ils vraiment ? Etant donné l'essence pathogénique de l'idée directrice de notre thèse, nous ne pouvons nous résoudre à introduire dans ce chapitre la totalité des observations publiées comme leucémie première, par leurs présentateurs. Pour une interprétation telle, les exigences doivent être fortes. Un très long temps prouvé d'existence antérieure et autonome, de plusieurs années, joint à une nette prédominance évolutive, de la leucémie ; un potentiel peu évolutif, sans métastase, ni récurrence, du carcinome subséquent, devraient être assez significatifs, pour

écarter formellement toute idée d'un épithélioma qui aurait existé, mais latent, dès le début de l'hémopathie. Une telle interprétation demeurera évidemment arbitraire, tant que nous ne connaissons pas la durée infraclinique des épithéliomas en général. Après avoir rappelé les seules observations retenues par nous, nous nous attacherons à préciser les caractères de la leucémie précessive, puis ceux du cancer consécutif, les aspects anatomopathologiques auxquels peut prétendre ce type d'association, ses modalités thérapeutiques enfin.

LEUCEMIE LYMPHOÏDE

Auteurs	Date	Sexe	Age de la lymphose	Age du cancer	Intervalle (années)	Siège du cancer	Traitement de la leucémie
Warren et Coll. . . .	1932	M	66	71	5	peau	radiothérapie
Scheuffler	1933	M	62	67	5	peau	radiothérapie
Bruckner	1934	F	59	61	2	col utérin	aucun
Penzold	1937	M	75	79	4	estomac	radiothérapie
Bichel	1940	M	64	70	6	estomac	radiothérapie
Bichel	1940	M	54	56	2	estomac	radiothérapie
Fusi	1941	M	45	48	3	larynx	?
Warren et Coll. . . .	1944	M	67	71	4	colon	aucun
Warren et Coll. . . .	1945	M	65	70	5	larynx	aucun
Beresford	1952	M	79	81	2	prostate	radiothérapie
Beresford	1952	M	48	53	5	estomac	aucun
Beresford	1952	M	75	79	4	rectum	aucun
Bousser et Coll. . . .	1954	F	48	50	2	rectum	radiothérapie
Bousser et Coll. . . .	1954	M	72	74	2	rectum	radiothérapie
Moertel et Coll. . . .	1957	M	59	64	5	poumon	radiothérapie
Piney	1957	F	64	66	2	cavum	radiothérapie
Piney	1957	F	53	61	8	sein	radiothérapie
Piscioffa	1957	M	53	81	28	estomac	radiothérapie
Lawrence et Coll. . .	1959	M	49	74	25	rectum	radiothérapie
Lawrence et Coll. . .	1959	F	59	67	8	sein	P 32
Lawrence et Coll. . .	1959	M	71	76	5	peau et vessie	P 32
Lawrence et Coll. . .	1959	M	69	72	3	peau	P 32
Lawrence et Coll. . .	1959	M	59	65	6	peau	P 32 et radiothérapie
Lawrence et Coll. . .	1959	F	58	68	10	endomètre	
Lawrence et Coll. . .	1959	M	59	63	4	peau	
Lawrence et Coll. . .	1959	M	49	57	8	col utérin	radiothérapie
Coignes et Coll. . . .	1961	F	49	57	8	prostate	Myleran
Loire (obs. 1)	1963	M	58	63	5	rectum	Myleran
Loire (obs. 8)	1963	M	58	61	3		

LEUCEMIE MYELOÏDE

Engelbreth-Holm . .	1941	F	40	57	17	col utérin	
Engelbreth-Holm . .	1941	F	54	60	6	col utérin	
Warren et Coll. . . .	1944	F	62	65	3	sein	
Lawrence	1959	F	57	61	4	col utérin	
Lawrence	1959	F	37	43	6	col utérin	radiothérapie
Angus et Coll.	1963	M	34	51	17	pancréas	+ + + 6 merca

Telles sont les 34 observations publiées dans la littérature, classées par nous dans le groupe des leucémies précessives. Comment se présente cette leucémie pré-carcinomateuse ?

B. — La leucémie précarcinomateuse.

Afin de mieux la stigmatiser, nous étudierons successivement, les variétés de la leucose première ; les notions : de sexe, et surtout d'âge auquel survient la symbiose ; et enfin nous signalerons les particularités cliniques de la leucémie initiale.

1. Les variétés de leucémie première.

La participation relative des diverses variétés de leucémies à la symbiose « leucémie épithélioma », apparaît très variable.

Il n'est « aucune leucémie aiguë » qui ait été retrouvée antécédente à l'épithélioma. L'évolution habituellement rapide des leucoses aiguës expliquerait très bien le fait. Moertel et Hagedorn rapportent cependant 7 cas d'association leucose aiguë-épithélioma, mais ne donnent aucune précision sur la chronologie d'apparition des deux affections.

Pareille indifférence des auteurs dans la présentation se retrouvant d'ailleurs pour les leucémies chroniques, nous avons dû classer les observations à titre indicatif, sans pouvoir en aucune façon présenter la totalité et le pourcentage des cas de leucémie épithélioma.

Les cas d'apparition d'un épithélioma chez un sujet porteur d'une « leucémie myéloïde » évoluant depuis plusieurs années, restent rares, mais leur réalité nous semble établie par la lecture de plusieurs observations : nous en citerons 6 cas (17 % : 6 cas sur 34 leucémies précessives).

Mais c'est surtout la « leucémie lymphoïde » qui, de toutes les variétés de leucoses, serait la plus apte à se compliquer de carcinome (83 %, 28 cas sur 34). Sa longueur habituelle d'évolution clinique permettrait d'ailleurs d'augurer a priori de cette fréquence. Nos cas personnels 1 et 8 sont à ranger dans ce cadre, et nous résumerons par ailleurs 26 observations de la littérature (soit 28 cas au total).

2. Age et sexe de la symbiose.

« L'âge » d'apparition de la leucémie ; celui du cancer (donc de la symbiose) ; l'intervalle entre le début de la leucose et l'apparition du cancer doivent être successivement étudiés, pour la leucémie lymphoïde d'abord, la myéloïde ensuite.

En ce qui concerne la « leucémie lymphoïde » pré-carcinomeuse, l'« âge moyen de survenue de la leucose » est de 61 ans, les âges extrêmes de 45 à 79 ans. On ne trouve que 4 malades avant 50 ans ; il est 12 sujets de 50 à 60 ans, 7 de 60 à 70 ans et 5 de plus de 70 ans.

« L'âge moyen de survenue du cancer », et partant « de la symbiose », est de 67 ans 1/2, les âges extrêmes étant de 48 et 81 ans. Seulement 2 cas de symbiose concernent des sujets de moins de 50 ans ; 3, des malades de 50 à 60 ans, alors que 11 sujets ont de 60 à 70 ans, 10 de 70 à 80 et 2 plus de 80 ans.

L'intervalle moyen d'écart entre les deux affections, véritable « temps de maturation de la symbiose », est de 7,7 années. Nous devons préciser dès l'abord, que seules ont été retenues dans ce chapitre, les observations où un tel écart est de deux années ou plus. Dans 19 cas, l'écart est compris entre 2 et 5 ans ; dans 7 cas, il se situe entre 5 et 10 ans ; dans deux cas seulement, il est beaucoup plus long (25 ans dans une observation de Lawrence et Donald, 28 ans dans un cas de Pisciolta). Nos cas personnels concernent deux sujets de sexe masculin, dont l'un âgé de 58 ans vit survenir, 5 ans 1/2 après sa leucose, un épithélioma prostatique à 63 ans ; l'autre âgé de 53 ans fut trouvé porteur à 61 ans d'un cancer rectal (cas 1 et 8).

Pour ce qui est de la « leucémie myéloïde » pré-épithéliomeuse (6 cas sur nos 34 observations d'association), l'âge moyen de survenue de la leucémie est de 47 ans ; avec 3 cas avant 40 ans ; et 3 cas de 50 à 62 ans. Les âges extrêmes sont de 34 à 62 ans.

L'âge moyen du cancer, donc de l'apparition de la symbiose, est de 54 ans 1/2 avec un cas en dessous de 50 ans, 2 cas de 50 à 60 ans et 3 cas de plus de 60 ans. Les âges sont ici de 43 et 65 ans.

L'écart moyen entre les deux affections à leur début est de 5 ans 1/2, avec des extrêmes de 3 à 7 ans (ici encore nous n'avons

retenu que les cas où l'évolution de la leucémie restait autonome pendant plus de 2 ans.

Le « sexe » doit être enfin signalé.

Dans le cadre de la leucémie lymphoïde, on trouve 15 cas d'association chez l'homme et 6 chez la femme.

Pour la leucémie myéloïde, les chiffres sont différents avec 5 cas féminins et 1 cas masculin. Le petit nombre de cas, toutefois, enlève à ces chiffres une partie de leur signification.

3. Particularités cliniques de la leucémie antécédente.

La lecture des observations de leucémies pré-épithéliomateuses publiées a pu nous convaincre que, dans la grande majorité des cas, il s'agissait de formes habituelles, sémiologiquement classiques, de leucémies chroniques, lymphoïde ou myéloïde.

Certains cas cependant font état de traits symptomatiques ou évolutifs particuliers, que nous ne pouvons passer sous silence.

Dans le cas de Bichel publié en 1940, une leucémie lymphoïde régressa complètement (sur les divers plans hématologique, clinique et histologique) à l'apparition du cancer viscéral subséquent. Il s'agissait d'une leucémie lymphoïde avec 64.000 leucocytes, dont 94 % de lymphocytes et quelques lymphoblastes à l'héмограмme, qui régressa complètement, à l'apparition d'un adénocarcinome gastrique deux ans plus tard. Le cancer gastrique évolua un an, et 6 jours avant le décès le sang périphérique était normal (12.800 leucocytes, dont 3 % de lymphocytes) ; 3 ans après le début de la leucémie et après un an d'évolution du carcinome, le malade mourait : l'autopsie devait révéler le carcinome gastrique, ses métastases hépatiques et l'envahissement épithéliomateux des ganglions de la petite courbure ; par contre, la rate et les ganglions étaient indemnes de cancer, normaux, dit le protocole et sans aspect leucémique.

Le cas de Waitz, Mayer S. et Mayer G., en 1953, concerne un syndrome de lymphose aleucémique chronique, avec pancytopénie du sang par aplasie myéloïde progressive de la moelle osseuse, et nette infiltration lymphoïde médullaire. Cette dernière dura 11 ans et diminua peu à peu, régressant au bout de la 11^e année, en même temps que régressait l'aplasie myéloïde et la pancytopénie périphérique ; un an plus tard, le sujet mourait avec un double épithélioma, bronchique et gastrique.

Ces évolutions diffèrent du cadre habituel de la lymphose et nous devons les signaler.

C. — Le cancer épithélial post-leucémique.

Nous rappellerons brièvement son âge de survenue ; puis ses localisations ; le problème de diagnostic qu'il pose ; et enfin le rôle possible des radiations ionisantes employées par le traitement de la leucémie dans la genèse du cancer consécutif. Ces quatre caractéristiques vont nous retenir.

1. Nous l'avons déjà dit, *l'écart moyen d'apparition* de l'épithélioma après le début de la leucémie (qui est en fait celui de la symbiose), se chiffre d'après les observations à 7,7 années pour la leucémie lymphoïde (avec des chiffres extrêmes de 2 à 28 ans) et 5,5 années pour la leucémie myéloïde (avec des chiffres extrêmes de 3 à 7 ans). Dans nos deux cas personnels de leucémie lymphoïde, cet écart est de 3 et 7 ans (cas 8 et 1).

2. Quelle est la *localisation* du cancer post-leucémique ?

En « statistique globale », qu'il s'agisse de leucémie lymphoïde ou myéloïde, nous trouvons sur 34 cas de cancer post-leucémique, les sièges suivants : l'épiderme, 6 cas (17 %) ; le rectosigmoïde, 6 cas (17 %) ; l'estomac, 5 cas (14,6 %) ; l'utérus, 6 cas (17 %) ; le sein, 3 cas (8,9 %) ; le larynx et la prostate, 2 cas (5,8 %), et enfin le pancréas, 1 cas (3 %) ; les bronches, 1 cas (3 %).

En « statistique particulière » et pour ce qui est de la leucémie lymphoïde, nous trouvons les localisations épidermiques 6 fois (21,4 %) ; rectosigmoïde, 6 cas (21,4 %) ; gastrique, 5 cas (17,8 %) ; laryngée, 2 cas (7 %) et prostatique, 2 cas (3,5 %) et bronchique, 1 cas (3,5 %).

En ce qui concerne la leucémie myéloïde, nous trouvons quatre localisations utérines (66 %) et un cancer du pancréas (16,5 %), un cancer du sein (16,5 %).

Ainsi apparaît, dans le cadre de l'épithélioma post-leucémique, la prééminence des localisations cutanées et digestives en ce qui concerne la leucémie lymphoïde, et la grande fréquence relative des épithéliomas utérins dans le cadre de la leucémie myéloïde.

3. Un problème de *diagnostic* clinique se pose à propos de ces cancers post-leucémiques.

La recherche des localisations dites viscérales (cutanées, pulmonaires, gastriques, rectocoliques et même mammaires, voire même rénales, vésicales, prostatiques et surtout ostéo-médullaires), des leucémies, de la leucose lymphoïde, myéloïde et aiguë, était, jusqu'à ce jour, seule retenue par le clinicien, devant une séméiologie aberrante au cours de ces hémopathies.

La description, si justifiée, dressée par P.-E. Weil, des « leucémies à tumeur », dans lesquelles la leucémie virait localement au lymphome, au myélome, fortifiait l'esprit des médecins en ce sens, de même que la connaissance du chlorome et des myélosarcomes leucémiques.

Dorénavant, devant une séméiologie cutanée ou viscérale, survenue au cours d'une leucémie, l'hypothèse d'un carcinome post-leucémique devra être connue, recherchée, étudiée.

Mais afin de tenter d'expliquer les localisations particulières des cancers post-leucémiques, nous voulons formuler l'hypothèse du rôle possible dans leur genèse, des radiations ionisantes utilisées pour le traitement de la leucémie antécédente.

4. *Le rôle des radiations ionisantes.*

Nous avons été frappés, à la lecture des observations, du nombre élevé de cas, dans lesquels un traitement radiothérapique ou par isotopes radioactifs, fut pratiqué chez les leucémiques, chez qui se développa plus tard un épithélioma : dans 16 cas sur 34, un tel traitement est signalé par les auteurs.

Quoique l'idée d'un déclenchement possible du cancer par les radiations reste très hypothétique, sauf cas d'espèce, le fait ne peut absolument pas, dans nos cas, être passé sous silence.

A ce propos, rappelons une observation de Waller, concernant une leucémie myéloïde, traitée par radiothérapie splénique, dont l'autopsie devait montrer dans le pancréas des altérations cellulaires manifestes des acinis pancréatiques avec anisocaryose, noyaux monstrueux et polypôidie. L'auteur fait état de ces constatations et semble discuter un état pré-épithéliomateux ou une dégénérescence maligne incipiens.

Ainsi que nous l'avons dit au chapitre de l'étiologie générale, la fréquence des épithéliomas semble plus forte chez les leucémiques, que dans une population normale. Ce fait de l'irradia-

tion des leucoses expliquerait-il la plus grande incidence des cancers ?

Les aspects évolutifs de la symbiose leucémie épithélioma vont maintenant nous retenir.

D. — Evolution de la symbiose leucémie-épithélioma.

L'évolutivité de la symbiose cancer post-leucémique nous semble dotée d'une personnalité tranchée. Les faits qui vont suivre, résument notre lecture des observations publiées et l'impression d'ensemble retirée, ainsi que l'expérience de nos cas personnels. Les auteurs, en tout cas, dans la littérature, ne semblent avoir que peu insisté sur un tel problème.

A première vue, il semblerait que la survenue d'un épithélioma au cours d'une leucémie représenterait un facteur d'aggravation, d'évolution plus rapide, à la fois de l'une et de l'autre des deux affections. En un mot, la symbiose évoluerait plus rapidement que chaque affection prise isolément.

Cette théorie a priori, que l'on pourrait dénommer en quelque sorte la thèse de l'« addition » ou de la « sommation des malignités », si conforme pourtant à l'esprit de la logique cartésienne, semble devoir être mise en défaut par les faits publiés.

Nous remémorant brièvement l'évolution relativement ralentie et la non augmentation du potentiel de malignité de nombre d'épithéliosarcomes, nous pensons également que les leucémies épithéliomas possèdent une évolution originale. Et pour cela, il nous faut successivement envisager celle de la leucémie précessive, celle de l'épithélioma subséquent et enfin celle de la symbiose elle-même. Nous pourrions alors comparer de telles évolutions, à celles de la leucémie et du carcinome envisagés isolément.



L'évolution de la « leucémie précessive » est, par définition, déjà d'essence ralentie, puisqu'aucune observation de leucémie aiguë précédant l'épithélioma n'a été retrouvée ; puisque la leucémie lymphoïde, apanage des sujets âgés et d'évolution plus lente, prédomine aux statistiques ; puisque la leucocyte est pre-

mière dans le temps de plusieurs années, aussi bien dans la variété myéloïde que lymphatique. Le génie évolutif propre de l'hémopathie semble donc d'une malignité toute relative.

Angus et Gunz, en 1963, insistent sur ce point, en ce qui concerne leur cas, où la leucémie myéloïde présenta une poussée aiguë blastique, complètement régressive un an avant que le sujet ne décède d'un épithélioma pancréatique à forme d'ictère obstructif.

De même, nous trouvons, parmi les lymphoses, des évolutions échelonnées sur 10 et 25 ans (Lawrence et Donald) et une sur 28 (Pisciotta). Dans notre observation 1, le sujet est encore vivant 8 ans après le début d'une leucémie monocyttaire, compliquée 5 ans et demi plus tard d'un épithélioma prostatique.

Lorsque le cancer apparaît, la leucémie réagit de plusieurs façons. La lecture des observations nous apprend que le plus souvent le cours de la leucémie est inchangé. Notre cas 1 en est la preuve. De même celui de Berck et Movitt.

L'immuabilité et l'indifférence absolues de la leucémie devant l'apparition du carcinome, représentent donc le trait moyen de la personnalité évolutive de la symbiose.

Ce n'est que très rarement, que l'on assiste à une rémission spontanée de la leucémie. Chez le malade de Bichel, en 1940, la leucémie lymphoïde évoluant depuis 2 ans, disparaît au contraire à l'apparition d'un carcinome gastrique qui dura un an.

Ainsi se comporte la leucémie antécédente devant l'apparition du carcinome second.

Il n'empêche qu'elle puisse être parfaitement améliorée par le traitement ou radiothérapique ou antimétabolique chimique de l'épithélioma lui-même (Obs. de Bousser et Mathe, notre cas 1), le fait ne change rien à la proposition que nous venons d'établir.

En tout cas, à l'appui de ce jugement, signalons un autre fait : nous n'avons, dans la littérature publiée, trouvé absolument aucun exemple significatif d'une leucémie pré-existante qu'ait aggravée l'apparition ultérieure d'un épithélioma.

Mais sur pareil terrain leucémique précessif, comment se comporte le carcinome, quand il apparaît ?

*
**

Le « cancer subséquent » semble conserver, sur le terrain leucosique, une évolution semblable à celle de ses congénères de

même type survenant sur terrain sain. La leucémie précessive n'aggrave pas l'épithélioma ultérieur ; les métastases de ce dernier n'apparaissent pas plus précocement ; ou bien apparues, elles peuvent même disparaître, spontanément ou par la thérapeutique, comme chez notre malade n° 1 chez lequel après 5 ans 1/2 d'évolution d'une leucémie lymphomonocytaire, les métastases pulmonaires d'un cancer de la prostate disparurent par l'œstrogénie massive. Le recul manque certes à beaucoup de cas publiés. Mais nous avons pu nous convaincre que le carcinome sur leucémie est loin de brûler les étapes ; nous ne pouvons dire qu'il s'en trouve amélioré, mais nous ne serions pas loin de le penser.

Les suites des interventions chirurgicales pour cancer post-leucémique, sont loin de contredire cette thèse. Dans deux de nos personnels, l'intervention chirurgicale eut des lendemains extrêmement simples (cas 7 : exérèse d'un épithélioma sigmoïdien avec rétablissement immédiat de la continuité sur leucémie lymphoïde ; cas 8 : amputation périnéale du rectum sur lymphose sub-leucosique).

✻
✻

Telle est l'évolution de la leucémie précessive ; ainsi est celle du cancer épithélial second ; quelle est donc celle de la « symbiose » ?

L'association leucose-épithélioma respecte de façon absolue les droits acquis de chacun de ses deux partenaires. Leucémie première et carcinome second, ne semblent nullement affectés de leur mariage occasionnel, et évoluent chacun dans la plus magnifique indifférence. La symbiose, ni ne les aggrave, ni ne les améliore et la tolérance est réciproque.

Comme nous l'avons déjà dit, il n'y a « pas sommation des causes pathogènes ». Il n'y a « pas addition », mais bien « indifférence », peut-être même parfois légère « soustraction, des malignités ».

La pathologie nous offre plus d'un exemple similaire ; nous avons déjà mentionné à cet égard, les épithélio-sarcomes ; le fait ne saurait nous étonner. Mais dans la symbiose leucémie-

cancer, comment se présente l' « échéance terminale » ? Est-elle le fait de la leucémie, du carcinome, du jumelage morbide ?

Dans la grande majorité des cas, la leucémie, déjà présente depuis plusieurs années ; affectant la forme lymphoïde, plus que myéloïde ; semble contrôler sans conteste, la marche évolutive de la symbiose, et, selon le langage dit des sportifs, mener, au score, la direction des opérations. Le terme de leucémie-épithélioma (ou leucémie-carcinome) s'impose donc naturellement.

La revue de la littérature démontre le fait à l'évidence.

Sans doute, il est des exemples, cités plus haut, dans lesquels la leucémie s'efface et disparaît devant le cancer (Bichel), seul demeuré évolutif.

Mais nous n'avons pas trouvé d'observation où, du fait du cancer, la leucémie précessive se mette à brûler les étapes, et puisse être regardée comme aggravée par le carcinome.

Il semble que le cancer, dernier venu sur terrain leucémique, ne s'en trouve nullement affecté, ni aggravé. Il évolue presque toujours comme sur terrain sain. Il reste dans l'ombre de la leucémie précessive.

Nous avons, dans cet esprit, lu et analysé toutes les observations publiées. Malgré des cas d'exception dans lesquels, comme nous venons de le dire, la leucémie disparaît devant l'épithélioma, lui laissant le champ libre ; malgré ceux où l'échéance fatale est directement engendrée par la marche inexorable et rapide du carcinome ; il reste en place, d'infiniment plus nombreuses observations consultées, dans lesquelles le carcinome reste solitaire en plein milieu leucémique, sans métastase, ni récurrence post-opératoire ; dans lesquelles il est impossible de dire, devant la cachexie terminale, lequel des deux, de la leucose ou de l'épithélioma, l'a emporté ; dans lesquelles en l'absence de métastases, la leucémie serait plutôt à incriminer. Pour pareille discrimination, l'étude anatomo-pathologique des différents organes acquerrait une importance capitale.

Et pour finir, à l'appui de cette impression d'ensemble, tirée de la littérature, de l'égémonie évolutive de la leucose par rapport au cancer épithélial associé ; il nous est impossible d'oublier les nombreux cas de « cancers viscéraux latents trouvés à l'autopsie des leucémiques » connus. Par définition, ils

devraient rentrer dans le chapitre de la leucémie précessive ; la plupart de ces cas publiés, trop restreints de protocole et d'indications fournies, ont été en pratique, classés par nous dans la partie réservée aux observations inclassables ; en l'esprit, ils devraient figurer ici.

Dans la symbiose leucémie pré-carcinomateuse, c'est donc la leucose qui tient les rênes de l'évolution et qui imprime son propre sceau et hégémonie à l'association morbide. Le cancer reste un brillant second.

Par là même, elle s'oppose du tout au tout à la symbiose inverse : carcinome pré-leucémique, dans laquelle, nous le verrons plus loin, c'est l'épithélioma qui guide l'évolution, toujours plus rapide.

La symbiose leucémie-épithélioma nous apparaît ainsi davantage une leucémie « associée » ou « compliquée », qu'une « véritable leucémie » modifiée », encore moins « aggravée ». Un tel visage évolutif n'a presque pas retenu l'attention des auteurs. Il méritait que nous y insistions.

L'étude anatomopathologique de la symbiose va nous fournir des renseignements.

E. — Anatomie pathologique.

Dans le mariage leucémie-carcinome, les deux affections, venons-nous de dire, gardent chacune leur personnalité propre et par conséquent lésionnelle. Il convient néanmoins d'étudier les aspects anatomopathologiques, de la symbiose sur place, de la juxtaposition lésionnelle sur le même organe, des altérations sur organes différents et enfin l'intrication lésionnelle des métastases.

La plupart des auteurs de la littérature se contentent de signaler l'association, sans donner des renseignements histologiques précis.

1. — « *L'intrication* » lésionnelle « *sur place* », dans le « *stroma* » cancéreux, mérite première mention.

Du fait de l'ubiquité viscérale et tissulaire du processus exsudatif leucémique, le carcinome apparu sur leucose va, dans ses foyers, primitif, régionaux, métastatiques, rencontrer le stroma

antécédent de l'hôte, l'archéo ou paléo-stroma, évidemment leucosique. Le stroma de l'épithélioma second sera donc et par définition, infiltré leucosique.

Ainsi donc, une fois de plus encore, la leucémie précessive impose au stroma du cancer subséquent, sa marche histologique de prééminence.

Trois conséquences semblent devoir être tirées de cette constatation.

Ces faits s'opposent du tout au tout, à l'éventualité opposée du carcinome pré-leucémique, dans laquelle, ainsi que nous le verrons dans la partie suivante de notre thèse, le néo-stroma du cancer épithélial premier reste indemne de toute exsudation leucémique secondaire et de toute intrication lésionnelle.

N'y aurait-il pas là un moyen histopathologique mis à notre disposition pour affirmer ou infirmer dans les cas difficiles, la leucémie précessive ?

A ce titre, Schœffler (1936) a décrit l'apparition d'un épithélioma spinocellulaire, développé dans une infiltration lymphosique leucémique ancienne de 7 ans. Le stroma de l'épithélioma était lymphoïde et ne différait en rien de la stroma réaction lymphoïde des épithéliomas en général.

Le même auteur cite Hirschfeld, qui aurait émis une théorie « nutritionniste », admettant que les infiltrations leucémiques feraient le lit du carcinome, qu'elles représenteraient en quelque sorte un véritable état pré-cancéreux de la peau. Ce n'est certes pas nous qui contredirions pareille assertion, qui nous semble féconde ; car elle pourrait rendre compte de l'anormale et prééminente fréquence dans les statistiques de notre symbiose, des associations leucémies-épithéliomas cutanés, ces derniers étant presque essentiellement rencontrés au cours de la lymphose ; affection, dont nous connaissons si bien le tropisme cutané et l'apparemment étroit avec les lymphodermies.

Mais les viscères, en outre du revêtement cutané, présentent parfois, eux aussi, la même intrication lésionnelle leucosique épithéliomateuse.

Penzold remarqua, au cours d'un adénocarcinome gastrique, survenu quatre ans après une lymphose, que les cellules cancéreuses se mêlent avec une accumulation de lymphocytes.

Dans notre cas 8, qui concernait une lymphose traitée depuis 3 ans, apparut un épithélioma rectal pavimenteux lobulé formé de cellules peu différenciées avec d'assez nombreuses mitoses, et au niveau duquel on trouvait un stroma formé de cellules lymphoblastiques, où s'observaient quelques mitoses et d'assez nombreuses anomalies cellulaires. L'archéostroma leucémique est ici encore évident.

Mais à côté de cette intrication lésionnelle sur place, en plein stroma cancéreux, c'est encore le propre de la symbiose étudiée, que de réaliser sur le même organe, une véritable juxtaposition des lésions.

2. — *La « juxtaposition » lésionnelle leucémie et épithélioma* existe également sur le même organe. Vu le caractère ubiquitaire des infiltrats tissulaires leucémiques, on rencontre, en cas de symbiose, sur le même organe : foie, poumons, os, reins, ganglions, qu'ils soient considérés comme siège du carcinome primitif ou de ses foyers secondaires, une juxtaposition lésionnelle de formations nodulaires carcinomateuses d'une part, bien limitées, parfois unique, et d'exsudats leucémiques d'autre part, envahissant à distance la totalité de l'organe.

Bruckner (1934), dans un cancer du col utérin, survenu 2 ans après le début d'une leucémie lymphoïde, observa dans la région du carcinome et aux alentours, une infiltration leucémique, tantôt diffuse, tantôt en foyers nodulaires, constitués avant tout de lymphocytes et de quelques leucocytes polynucléaires.

Mais il est aussi une association lésionnelle sur organes différents.

3. — *L'« association lésionnelle » sur organes différents*, et de la leucose et du carcinome, ne saurait nous surprendre.

La leucémie précessive a déjà envahi de ses exsudats tissulaires de nombreux organes et en totalité foie, reins, rate, os, ganglions lymphatiques, quand éclot plus tardivement le carcinome, d'abord localisé à un seul organe, puis à plusieurs autres durant sa phase d'expansion. Il sera donc exact que nous trouvons d'une part des organes atteints exclusivement d'infiltrats leucémiques, et d'autre part des viscères envahis à la fois par la

leucose et le carcinome. Il y a association lésionnelle sur organes différents.

L'éventualité atteint à son plus haut intérêt, quand elle concerne les « adénopathies lymphosiques de certains carcinomes ».

Les conditions se présentent ainsi : au cours d'un épithélioma, on découvre des adénopathies satellites, soit locales, soit régionales, que l'on n'aurait aucune hésitation à dire carcino-métastatiques, si l'on ne possédait pas la notion d'une leucémie lymphoïde antécédente. Et de fait, l'examen histologique confirme du même coup, et l'homogénéisation lympholeucémique des ganglions, et leur absence de toute colonisation carcinomateuse.

Berk et Movitt (1945) rapportent le cas d'un sujet porteur d'une leucémie lymphatique depuis 5 ans et chez qui se développa en même temps un épithélioma spino-cellulaire du larynx et des adénopathies cervicales satellites. La biopsie révéla que les ganglions étaient indemnes d'épithélioma et présentaient l'homogénéisation leucémique avec prolifération marquée des lymphocytes et quelques mitoses. Ici, et c'est une remarque personnelle que nous livrons, le carcinome aurait donné un coup de fouet évolutif aux adénopathies leucémiques, mais dans le strict et exclusif territoire lymphatique dépendant de lui-même.

Dans un cas de Bichel (1940), au cours de l'autopsie d'un sujet porteur d'une lymphose depuis 6 ans, on découvrit un adénocarcinome gastrique. Tous les ganglions lymphatiques examinés étaient du type leucémique.

Beresford (1952) relate un cas absolument identique.

Dans notre observation 7, où les deux affections furent découvertes simultanément (et que nous classerons parmi les cas indosés, bien que en l'esprit nous l'intégrions ici même dans la leucémie processive), le cancer sigmoïdien s'accompagnait d'adénopathies satellites (juxtacoliques) d'aspect inflammatoire, alors que les nombreux ganglions mésentériques étaient homogénéisés leucémiques.

Nous retrouverons une éventualité semblable, mais chronologiquement inversée, dans l'éventualité du cancer pré-leucémique.

Mais les métastases du cancer posent également le même problème de l'intrication lésionnelle.

4. — *Les métastases intriquées.*

Au même titre que pour le foyer cancéreux primitif, l'intrication lésionnelle existe dans les métastases épithéliomateuses :

il s'agit alors, de la colonisation d'un ou de plusieurs organes déjà leucémiques, par les métastases d'un épithélioma, génératrices sur ces organes de lésions mixtes additionnées, leucémiques d'abord, épithéliomateuses ensuite.

Citons des faits particuliers, instructifs.

Angus et Gunz (1963), dans un cas de leucémie myéloïde évoluant depuis 7 ans, trouvent, à l'autopsie, un cancer pancréatique. Ils remarquent dans les poumons, les ganglions, la rate, des métastases épithéliomateuses multiples et sur cette rate, une intrication de métastases carcinomateuses et d'infiltration myélo-leucémique. De même, la moelle osseuse renfermait des cellules épithéliomateuses métastatiques et des groupes de cellules myéloïdes jeunes, d'intensité modérée, séparés par des aires peu cellulaires.

Notre cas 1 est un exemple, plus rare encore, de ces métastases intriquées. Une leucémie lymphomonocytaire avec ostéopétrose leucémique généralisée, du rachis notamment, évoluant depuis 5 ans et demi, se compliqua alors d'un carcinome prostatique avec métastases pulmonaires et surcondensation osseuse métastatique au niveau de la 1^{re} vertèbre lombaire. L'ostéopétrose leucémique avait été auparavant vérifiée par biopsie. Il serait des plus intéressants d'étudier comment se comporte en L1, dans ce cas, l'ostéomarmoréose leucémique antécédente, compliquée de surdensification secondaire due à la carcinose prostatométastatique. Il y a là un aspect très spécial de ces « condensations osseuses additionnées », de ces « métastases ostéocondensantes intriquées » à une ostéomarmoréose leucémique précessive.

Ainsi donc, dans le cancer épithélial survenu sur leucémie, qu'il s'agisse du foyer primitif et du stroma de la tumeur, de la diffusion régionale ganglionnaire ou métastatique viscérale ; le stroma antécédent de l'hôte étant déjà depuis longtemps leucémique et l'épithélioma se développant sur le terrain qu'il trouve ; ne nous étonnons pas que « l'intrication lésionnelle », soit le fait majeur des lésions anatomopathologiques de la symbiose leucémie pré-carcinome.

F. — La thérapeutique.

Nous devons, selon l'usage, terminer et clore cette question de la symbiose leucémie pré-carcinomateuse par quelques notions obligées de thérapeutique, tirées essentiellement des caractères évolutifs que nous avons soulignés.

Il nous faut rappeler ; que la leucémie ici mène le jeu ; qu'elle est d'évolution lente ; que le sujet est souvent âgé ; enfin que le cancer est souvent isolé et solitaire.

Le corollaire sera qu'il faut traiter l'épithélioma second, comme si la leucémie n'existait pas, ou était quantité négligeable.

Nous avons cité plus haut, nos deux cas personnels, de carcinome rectosigmoïdiens, traités chirurgicalement sans complication, ainsi que l'action bénéfique des œstrogènes dans notre cas 1 où les métastases de l'épithélioma prostatique disparurent du parenchyme pulmonaire et des os.

« Le terrain leucémique » ne doit pas faire changer la thérapeutique du carcinome. Il n'en modifie pas le pronostic. La réalité des faits ne concorde pas habituellement en pareil cas, à ce que la logistique pourrait nous suggérer. Comme nous l'avons dit et avons eu raison, croyons-nous d'insister, il n'y a ni addition, ni sommation ; certainement indifférence ; peut-être même soustraction, des deux malignités.



Ainsi se présente la symbiose leucémie-carcinome.

C'est dans le même esprit, avec les mêmes scrupules, la même chronologie dans l'étude successive des faits, que nous allons maintenant étudier l'éventualité inverse, la symbiose carcinome-leucémie.

De pareille comparaison, établie en strict et minutieux parallèle, naîtra une meilleure connaissance et de la précédente et de la suivante, de ces deux éventualités.

SIXIEME PARTIE

LA SYMBIOSE EPITHELIOMA LEUCEMIE CARCINOME LEUCEMIE

Carcinome précessif, carcinome préleucémique **Epithélioma leucémigène** **(Leucémie post-carcinomateuse)**

En différence avec l'éventualité que nous venons de décrire de la leucémie pré-carcinomateuse (laquelle occupe avec 22 % et 34 observations sur 155 la deuxième place dans la symbiose générale), la symbiose carcinome pré-leucémique occupe la première place (avec 37 % et 58 cas sur 155).

Ici le cancer précède l'apparition de la leucémie, souvent d'une longue période, qu'il n'ait pas été traité, ou plus souvent qu'il l'ait été par les radiations ionisantes ou chirurgicalement ; parfois c'est à la période métastique, soit précoce d'un cancer à marche rapide, soit tardive d'un cancer opéré et qui semblait guéri, que la leucémie survient. La leucémie est donc le plus souvent tardive ; de toute façon elle est en général terminale ou ne précède que de très peu l'échéance dernière.

Mais il est des cas, plus rares, où la leucémie conserve son individualité et évolue de façon chronique et nettement autonome. La rareté de tels cas tient, pour une part, à la basse fréquence absolue de l'association épithélioma-leucémie en général, mais aussi : au désintérêt des chercheurs vis-à-vis des cancers viscéraux métastatiques ou évolués ; aux thérapeutiques actuelles antimitotiques, également leucopéniantes ; et enfin, à la rareté, de la pratique de l'« hémogramme du dernier quart d'heure », comme nous l'avons déjà souligné.

Tout au long de cette partie, nous nous sommes heurtés à d'indiscutables difficultés, qui nous sont apparues de trois ordres.

Tout d'abord, le classement des observations est rétrospectivement malaisé. Nous avons évoqué ce problème au chapitre précédent et n'y reviendrons pas. En principe, seules les observations, dans lesquelles le cancer précédait l'apparition de la leucémie pendant des années, et dans lesquelles les hémogrammes pratiqués au début de son évolution s'étaient avérés normaux, entreraient de plein droit dans cette partie.

En réalité, il semble que deux autres éventualités chronologiques puissent prétendre, sans difficultés, à s'intégrer dans cette forme de symbiose. Nous voulons parler des « leucémies contemporaines de la tumeur primitive » et découvertes en même temps qu'elle, et des « leucémies synchrones des métastases », alors qu'elles étaient absentes au moment de la découverte du foyer cancéreux primitif. Quant à la quatrième éventualité chronologique (dont nous avons stigmatisé la fréquence dans la seconde partie de notre travail), son classement est beaucoup plus discutable et ne peut être envisagé qu'après étude soigneuse de chaque observation, se basant sur la durée d'évolution connue de la leucémie et la durée d'évolution moyenne présumée du cancer en cause, sur l'examen anatomopathologique du stroma cancéreux. On peut alors décider de placer telle observation, soit au groupe des leucémies pré-cancéreuses (c'est le cas le plus fréquent), soit plus rarement ici même dans la classe des cancers épithéliaux pré-leucémiques, mais parfois on devra se résoudre à laisser en attente le classement de tels cas, par manque de données suffisantes cliniques et anatomiques.

Enfin, la troisième et dernière difficulté qui nous attendait est d'ordre hématologique. Elle est importante et sa réfutation représente un des buts de cette thèse. Les auteurs semblent en effet distinguer au premier chef, les « leucémies vraies » d'une part, à plus de 100 000 globules blancs, souvent seuls par eux étudiées et seules dignes du nom, et d'autre part les « réactions de lymphose ou de myélose du sang », qu'ils font rentrer dans le cadre sans grand caractère des « réactions hématologiques des cancers », ou dans celui, plus digne d'intérêt, des « réactions dites paranéo plasiques ». Un des buts de cette thèse sera de chercher à unifier ces deux apparences hématologiques ; de

tenter de trouver entre elles des transitions insensibles, des traits d'union, des cas frontières qui les rapprocheraient au lieu de les séparer ; de leur chercher une âme commune, qui les fasse dépendre l'une de l'autre et nous permette de les considérer, non comme des éventualités opposées, mais comme deux simples stades évolutifs, d'âge différent, engendrés par une même filiation morbide.

Le corollaire de notre idée directrice sera de supprimer du vocable, le terme de « leucémoïde », dont le maniement fortifierait si bien notre thèse ; qu'il imposerait presque d'emblée, par une sorte de subtilisation de pensée qui nous répugnerait fort ; mais dont l'imprécision, l'ignorance, l'archaïsme ne sauraient échapper. Le terme, nous l'avons dit en introduction, n'est plus du siècle.

Comme dans l'éventualité précédente leucémie pré-carcinomeuse, nous envisagerons successivement les observations, le cancer précessif, la leucémie subséquente, la séméiologie, puis l'évolution de la symbiose, les données de l'anatomo-pathologie et de l'hématologie, la thérapeutique enfin.

A. — Les observations.

Elles sont au nombre de 58 sur 155 étudiés (37 %). Groupons-les selon la variété de la leucémie observée.

LEUCEMIE LYMPHOÏDE

Auteurs	Date	Sexe	Siège de l'épithélioma	Age de la lymphose (ans)	Age du cancer (ans)	Intervalle (années)	Traitement du cancer
Silberstern	1930	M	rectum	72	72	—	
Muller et Coll.	1932	F	sein	68	68	—	
Schreiner	1934	M	peau (spino)	61	70	9	radium
Schreiner	1934	M	sein	68	70	2	chirurgie
Pulvertaft	1936	M	peau (spino)	66	70	4	radium
Reich	1936	M	sigmoïde	55	55	—	chirurgie
Saape	1936	F	sein	40	66	26	chirurgie
Bichel	1940	M	estomac	76	76	6 mois	radiations
Dustin	1941	M	estomac	70	71	9 mois	
Engelbreth	1941	M	lèvre	51	66	15	chirurgie
Engelbreth	1941	F	peau	61	71	10	chirurgie
Engelbreth	1941	M	peau	72	76	4	chirurgie
Engelbreth	1941	M	peau	75	76	1	chirurgie
Engelbreth	1941	M	peau	80	82	2	chirurgie
Ovnbol et Coll.	1943	M	prostate	60	61	1	chirurgie
Delcourt	1944	M	peau (baso)	68	73	5	
Morisson et Coll.	1944	M	pancréas	58	58	—	
Warrens et Coll.	1944	M	peau (spino)	58	59	1	
Lechelle et Coll.	1946	M	poumon	63	63	—	
Dikerman	1949	M	poumon	68	68	—	radiations
Even et Coll.	1951	M	poumon	68	68	—	
Kleeman	1951	F	sein	57	57	—	
Beresford	1952	M	peau	73	75	2	chirurgie
Beresford	1952	M	peau	56	68	12	chirurgie
Liwing	1953	M	poumons	64	64	—	radiations
Rendu	1954	F	sein	75	79	4	chirurgie
Reiss et Coll.	1955	F	peau (baso)	58	59	1	radium
Catan	1958	M	estomac	71	74	3	
Bourdial et Coll.	1959	M	larynx et peau	68	69	1	chirurgie
Lawrence et Coll.	1959	F	utérus	41	71	—	chirurgie
Lawrence et Coll.	1959	M	rectum	48	60	20	chirurgie
Lawrence et Coll.	1959	F	peau (baso)	49	56	12	radiations
Cornes et Coll.	1961	M	estomac	62	66	7	chirurgie
Cornes et Coll.	1961	F	rectum	62	66	4	chirurgie
Loire (obs. 6)	1963	M	poumon	58	78	20	chirurgie
				61	61	—	

LEUCEMIE AIGUE

Auteurs	Date	Sexe	Siège du cancer	Age du cancer (ans)	Age de la leucémie (ans)	Intervalle (années)	Traitement du cancer
Chevallier	1942	F	rectum	80	80	—	
Morisson	1944	M	rectum	62	64	2	chirurgie
Delarue	1953	F	thyroïde	16	25	9	chirurgie
Piney	1957	M	spinocellulaire	67	67	6 mois	chirurgie
Cornes et Coll.	1961	M	épithélioma basocellulaire	61	70	9	radiologie
Cornes et Coll.	1961	F	ovaire	39	44	5	chirurgie
Cornes et Coll.	1961	F	sein	81	83	2	chirurgie
Michon	1962	M	testicule	49	52	3	iode radioactif
Michon	1962	F	sein	56	58	2	chirurgie
Loire (obs. 2)	1963	F	sein	44	44	—	+ radiothérapie chirurgie

LEUCEMIE MYELOÏDE

Cabot	1933	F	sein	58	60	2	chirurgie
Heim	1933	F	col utérin	41	43	2	
Meyer et Coll.	1942	M	estomac	66	66	—	
Meyer et Coll.	1942	F	estomac	42	42	—	
Warren et Coll.	1944	F	basocellulaire	43	54	11	
Warren et Coll.	1944	M	vessie	68	70	2	
Chalmers	1950	F	ovaire	11	11	4 mois	chirurgie
Lawrence et Coll.	1959	M	pylore	51	61	10	chirurgie
Lawrence et Coll.	1919	M	basocellulaire	66	67	1	radiothérapie
Flandrin et Coll.	1963	F	estomac	65	65	—	
Loire (obs 3)	1963	F	sein	61	69	8	chirurgie
Loire (obs. 5)	1963	M	rein	58	58	4 mois	médical
Loire (obs. 4)	1963	F	estomac	40	—	—	

Ces 58 observations (35 de leucémie lymphoïde, 13 de leucémie myéloïde et 10 de leucémie aiguë), vont nous permettre de fixer l'exacte personnalité de la leucémie post-carcinomateuse. Voyons d'abord l'épithélioma responsable.

B. — Le carcinome préleucémique.

Aucune spécialisation n'existe dans le type, ou l'origine des carcinomes, aptes à engendrer la leucémie. Le siège du cancer, l'âge auquel on le rencontre, les notions de sexe vont nous retenir brièvement.

1° Parmi les 155 observations utilisables, nous avons retrouvé 58 cas de cancer précessif (soit 37 %). Parmi les carcinomes les plus aptes à se compliquer de leucémie, nous notons ici encore, au premier chef de fréquence, les épithéliomas cutanés (30 %, 18 cas sur 58), puis les cancers gastriques (15 %, 9 cas) et mammaires chez la femme (17 %, 10 cas) ; viennent après et enfin, les utérins et pancréatiques (2 cas), prostatique, laryngé, thyroïdien, testiculaire, rénal et vésical (1 cas de chaque).

Rappelons que nos cas personnels concernaient deux cancers du sein, un de l'estomac, un du rein et un bronchopulmonaire (Obs. 2, 3, 4, 5 et 6).

2° *L'âge* moyen de survenue de l'épithélioma est dans notre statistique, de 58 ans 1/2. Nous verrons dans un instant que l'âge moyen auquel fut décelée la leucémie, est de 61,9 ans. Nous n'insisterions pas davantage sur cet intervalle de 3,4 années de moyenne.

3° *Le sexe* revendique ses droits : l'homme serait plus souvent atteint (34 cas) que la femme (24 cas).

Nos cas personnels concernaient 3 femmes (2 cancers du sein, 1 de l'estomac) et 2 sujets masculins (1 cancer du rein et 1 cancer bronchique).

Mais comment se présente la leucémie seconde au cancer.

C. — La leucémie subséquente.

Au contraire du carcinome responsable, qui ne diffère pas dans la symbiose carcinome-leucémie, de ce qu'il est dans la

pratique médicale courante (fréquence exceptée de l'association épithélioma cutané-leucémie lymphoïde), les caractères de la leucémie post-épithéliomateuse nous retiendront davantage, et ainsi seront successivement étudiées, les notions d'âge, d'intervalle entre les deux maladies, de phases évolutives de l'épithélioma, les variétés de la leucémie rencontrée, le tableau clinique de cette dernière.

1° *L'âge* auquel est découvert la leucémie, est représenté par le taux moyen de 61,9 ans (alors que celui du cancer responsable se situe à 58,5), nous l'avons vu il y a un instant.

2° La date d'apparition de la leucémie après le cancer inaugural est, comme nous l'avons dit, d'un *intervalle* de 3,4 années. Mais les extrêmes se situent très loin, et si dans certains cas, l'intervalle de découverte clinique de la leucémie seconde est très bref, le cancer inaugural peut parfois précéder la leucémie pendant des décennies : c'est ainsi que deux fois, un intervalle de 20 ans fut noté avant que n'apparaisse une lymphose chez deux sujets guéris par l'exérèse, respectivement d'un cancer utérin, et rectal. Dans 8 cas, l'intervalle entre l'apparition de la leucémie après la découverte du cancer, a été supérieur à 10 ans ; dans 7 cas, compris entre 5 et 10 ans ; dans 9 cas, compris entre 2 et 5 ans ; et dans les cas restants, inférieur à 2 ans.

3° Il s'agit dans certains cas, de leucémie d'apparence autonome, pouvant évoluer parallèlement à l'épithélioma, et recevoir leur traitement propre.

Parfois, la leucémie semble « terminale » et coïncide avec la généralisation du cancer. C'est alors que l'« hémogramme du dernier quart d'heure » peut seul la déceler et l'on pourrait alors parler du point de vue clinique, de « décharge » leucémique vraie.

A ce propos, nos observations 2, 3, 4, 5 et 6 sont particulièrement significatives. Nous y avons constaté l'apparition dans le sang périphérique, au cours des jours ou des heures précédant le décès, de globules blancs en nombre plus ou moins élevé (13.000 à 300.000) et dont la formule objective leur origine réticulaire dans l'observation 2, myéloïde dans les observations 3, 4 et 5 et lymphoïde dans le cas 6.

Mais y a-t-il une correspondance entre l'âge du cancer et la survenue de la leucémie ?

En réalité, le début de l'état leucémique peut se faire jour, à tous les stades de l'évolution de l'épithélioma : foyer cancéreux primitif isolé, stade régional ganglionnaire, et étape métastatique de généralisation. Remarquons à ce propos, que, si certains soutiennent la diffusion métastatique d'emblée du foyer initial, seul le foyer primaire évoluant, les métastases d'emblée restant longtemps quiescentes ; la théorie ne change rien au problème que nous abordons.

L'état leucémique peut apparaître au moment de la découverte d'un « foyer épithéliomateux » isolé. Certains parlent alors de leucémie contemporaine ; mais à notre sens, ces cas seraient à classer dans les cancers préleucémiques : nous nous sommes expliqués sur ce point. Les observations de ce type sont assez rares, et l'on peut s'interroger toujours, sur la présence, dès ce moment, de métastases ou d'adénopathies satellites profondes non décelables.

En exemple, Génévrier-Lorrain et Coirre citent le cas d'une femme de 67 ans, porteur d'une leucémie lymphoïde, qui meurt 10 mois après ce diagnostic et dont l'autopsie révéla un épithélioma alvéolaire pulmonaire, sans métastase, avec infiltration leucémique du foie et des ganglions périphériques.

La découverte de l'état leucémique au moment de la « diffusion régionale ganglionnaire » de l'épithélioma est une éventualité plus fréquente. L'étude histologique de ces adénopathies conduit au diagnostic, soit de ganglions envahis par l'épithélioma, soit de ganglions homogénéisés de type leucémique.

Tel est le cas dans notre observation 7 où, au cours d'un épithélioma sigmoïdien, les ganglions du mésosigmoïde étaient simplement inflammatoires, alors que les ganglions mésentériques étaient leucémiques, et coïncidaient avec une lymphose sanguine et médullaire.

De même dans le cas de Bourdial, Lallemand et Sarfati (1959), les ganglions cervicaux, perçus deux mois après une laryngectomie

pour épithélioma épidermoïde sous-glottique, étaient de type leucémique lymphoïde ; deux ans plus tard, on devait mettre en évidence à leur niveau des cellules épithéliomateuses.

Pour la majorité des cas, l'état leucémique est de découverte contemporaine de la « généralisation métastatique » de l'épithélioma. Il s'agit, soit d'un état leucémique déjà connu depuis longtemps chez un cancéreux, soit de la découverte de cet état leucémique chez un cancéreux connu, peu de jours avant le décès, à la phase cachectique, comme si le système hématopoïétique subissait alors un dérèglement de type leucémique, coïncidant avec la faillite de la résistance de l'organisme, dans les quelques jours d'aggravation rapide précédant l'exitus ; mais il s'agit là d'interprétation pathogénique.

On peut penser que ces « décharges leucémiques terminales » seraient dues à la faillite des résistances de l'hôte ou à l'évolution tardive des cancers. Autrement dit, le cancer doit évoluer assez longtemps pour permettre l'apparition de la carcino-leucémie.

Le plus souvent toutefois, l'évolution grave et fatale du cancer interrompt ou raccourcit le développement de la leucémie. Dans ce cadre entrent, rappelons-le, nos observations 2 (leucémie aiguë), 3, 4 et 5 (leucémie myéloïde) et 6 (lymphoïde). Ainsi survenue à un stade précoce, à la phase d'état ou terminale du carcinome, quelle variété revêt la leucémie seconde ?

5° Variétés et formes des leucémies post-cancéreuses.

La variété cytologique, et la forme selon l'intensité de la leucocytose des leucémies, doivent nous retenir.

L'étude des « variétés » des leucémies secondes, nous montre que sur 58 cas retrouvés où le cancer précède, il y a 10 leucémies aiguës (17 %), 13 leucémies myéloïdes (20 %) et 35 leucémies lymphoïdes (60 %). L'abondance relative des leucémies myéloïdes que nous retrouvons dans nos cas personnels, s'explique sans doute par la répugnance des auteurs, en général, à admettre la réalité des myéloses subleucémiques dans le cas particulier, alors que les mêmes lymphoses subleucémiques sont plus facilement acceptées.

Au contraire de l'opinion générale, Roujeau et Peraldi pensent que les « réactions myéloïdes » chroniques, seraient les

seules réactions hématologiques observées au cours de l'évolution d'épithéliomas.

Pareille interprétation nous semble excessive, mais il faut reconnaître que le nombre est beaucoup plus élevé des leucémies myéloïdes survenant après un épithélioma (12 cas) qu'avant (6 cas), dans notre statistique.

Les états leucémiques aigus ne sont pas rares (10 cas) et toujours terminaux, comme dans notre observation 2. Il ne faut sans doute pas mettre à part les leucémies aiguës survenant après traitement de l'épithélioma par les radiations ionisantes, car la question d'une origine post-radiothérapique de la leucémie aiguë est encore à soulever.

Tels sont les 2 cas de Michon, celui de Delarue, un cas de Cornes Jones et Fischer. Dans notre cas 2, la malade avait reçu de la radiothérapie thoracique après l'opération de Halstedt, ainsi qu'une castration radiothérapique.

Le problème du rôle hypothétique des radiations dans la genèse de la leucose sera évoqué au chapitre de la pathogénie.

Les leucémies lymphoïdes sont ici encore les plus nombreuses avec 35 cas. Notre cas 6 fait partie de cette variété. Rappelons qu'il s'agissait d'une leucémie lymphoïde subleucémique au cours de l'évolution d'un cancer bronchique.

La forme des leucémies, selon « l'intensité de la leucocytose », est évidemment variable. Si, par définition, le sang périphérique doit comporter un nombre très élevé de globules blancs, 100 000 à 300 000, pour que soit attribuée l'étiquette leucémique ; les hématologistes admettent plutôt la dissémination et l'ubiquité viscérales de l'infiltration, par l'une des lignées sanguines pour admettre le diagnostic de leucémie. En un mot, le diagnostic anatomopathologique primerait le diagnostic hématologique des leucoses. Ce n'est pas nous qui écarterions cette manière de voir. Aussi les formes subleucémiques que nous avons citées, ne sont-elles pas rares, ni les formes aleucémiques avec nombre de leucocytes subnormal, mais anomalie de la formule leucocytaire ou présence de cellules anormales, corroborées par les examens anatomiques qui montrent la diffusion du processus.

Comment se présentent au clinicien de telles variétés : lymphoïde, myéloïde, hémocytoblastique, leucémique, subleucémique et aleucémique des leucoses post-cancéreuses.

D. — La séméiologie clinique.

Cette séméiologie varie selon l'âge et la diffusion du cancer.

Quand le carcinome est incipiens ou localisé, quand la leucémie évolue de façon autonome, la leucose post-cancéreuse revêt ici le même tableau clinique qu'ailleurs : gros foie, grosse rate en cas de myélose, adénomégalias en cas de lymphose ; mais sa traduction est avant tout hématologique et seuls les hémogrammes sont aptes à la déceler.

A la phase tardive du carcinome, les signes cliniques de la leucémie sont noyés dans la séméiologie du cancer et des métastases. La constatation d'adénopathies, de splénomégalie ou hépatomégalie, pourrait peut-être être interprétée à tort en l'absence d'examen de sang, comme le témoin d'une extension du carcinome métastatique, de même que les signes annexes et anecdotiques : le cas de notre malade 2, qui présenta un tableau encéphalique, pouvait être facilement rapporté à l'apparition d'une métastase cérébrale.

En réalité, seul l'hémogramme peut orienter le diagnostic, ensuite appuyé sur la constatation histopathologique de la diffusion du processus leucémique dans les viscères, le foie, la rate, la moelle.

Mais comment évolue la symbiose épithélioma-leucémie ?

E. — Évolution de la symbiose carcinome-leucémie.

Trois cas sont à distinguer.

Il est de rares cas, où le cancer originel reste peu évolutif, la leucémie se comporte alors comme une affection autonome, tous deux semblent s'ignorer réciproquement. Pareil mode évolutif qui serait plutôt celui de l'éventualité précédente leucémie-carcinome, serait au contraire rarement l'apanage de la leucémie post-épithéliomateuse.

Mais dans la grande majorité des cas, se retrouve la prédominance évolutive de l'épithélioma ; par contre, ici l'apparition de la leucémie revêt une valeur pronostique très péjorative, contemporaine de la faillite des résistances de l'hôte au processus tumoral ; peut-être comme si l'agent cancérigène était capable de devenir leucémigène sur un terrain particulier.

Ainsi, la survenue d'une leucémie au cours de l'évolution d'un épithélioma est-elle infiniment plus grave, à brève échéance, que l'éventualité inverse de la leucoce pré-cancéreuse, où la leucémie est par essence d'évolutivité faible et où l'on peut traiter le carcinome second pour son propre compte. En ce chapitre, l'addition des malignités l'emporte nettement sur l'indifférence. Le fait est d'importance et doit être souligné.

En troisième lieu, il importe ici, comme dans l'éventualité de la leucémie pré-cancéreuse, de placer en exergue, l'association tumeurs cutanées-leucémie lymphoïde, qui, ici encore, possède son évolutivité particulariste, presque stéréotypée, en dehors, pourrions-nous dire, des règles du jeu : dans l'ensemble, le pronostic se rapproche de celui de la partie précédente de notre thèse, le pronostic évolutif est infiniment moins réservé.

Plusieurs éventualités d'évolution sont néanmoins possibles au sein de cette liaison particulière : la leucémie peut régresser avec le traitement chirurgical ou radiothérapique de l'épithélioma cutané ; d'autres fois, le cancer cutané évolue de la façon inexorable qui est la sienne, indépendamment de la leucémie lymphoïde apparue dans son ombre ou au contraire en un exact synchronisme avec celle-ci, avec la plus parfaite des séméiologies intriquées.

L'étude anatomopathologique de la symbiose leucémie post-cancéreuse va maintenant nous retenir plus longtemps.

F. — Anatomie pathologique.

Ce chapitre représente un élément important de notre travail et pour trois principales raisons.

La littérature nous offre un nombre extrêmement modéré d'autopsies. Celles-ci ne sont souvent que fragmentaires et il est bien impossible de se rendre compte de la diffusion du pro-

cessus de leucose post-carcinomateuse. Presque partout, à la lecture, nous avons eu l'impression que le problème n'intéressait que médiocrement les auteurs.

Il n'en est pas ainsi pour notre compte, et ce travail reste d'essence surtout anatomopathologique. Ce chapitre sera d'ailleurs la fondation essentielle de l'idée maîtresse de notre thèse, que l'on retrouvera dans la partie consacrée à la pathogénie, d'une « stroma réaction hématopoïétique du cancer, évoluant parfois vers la flexion leucémique vraie ».

Seule l'anatomie pathologique enfin peut être à même de faire rentrer dans la classe des leucémies post-cancéreuses reconnues ; non seulement certaines lymphoses subleucémiques ou aleucémiques plus ou moins imparfaites ; mais surtout ces myéloses atténuées, terminales, ébauchées, hématologiquement imparfaites que beaucoup rejettent du cadre leucémique, pour les regarder comme d'obscurcs réactions hématologiques au cours des néoplasies.

C'est dire l'intérêt que nous attachons à ce chapitre et qui va nous montrer successivement comment du point de vue anatomopathologique se comporte la symbiose leucémie post-carcinomateuse, à l'échelon du foyer cancéreux primitif et de l'intrication lésionnelle, des foyers secondaires qu'il s'agisse de juxtaposition ou d'association lésionnelle, de métastases enfin.

2° Le foyer cancéreux primaire précessif. Les lésions sur place. L'intrication lésionnelle existe-t-elle ?

Sans doute, à sa naissance et par définition, le foyer primaire du néoplasme est-il bien isolé et la leucémie ne fait-elle son apparition que plus tard.

Mais à un stade plus évolué, quand la leucémie tendra à faire son apparition à l'exérèse et à la biopsie tardives de ce foyer, à l'autopsie même, les études anatomopathologiques nous révèlent le comportement de ce foyer cancéreux primaire devant la carcinoleucémie ; il représente le problème le mieux étudié.

Dans tous nos cas personnels (2, 3, 6), et ceux publiés que nous avons étudiés, le stroma cancéreux de la tumeur carcinomateuse n'est pas envahi par l'infiltration leucémique seconde. Le cancer, parce que préexistant, garde donc son stroma intact : le néo-stroma, propriété du cancer précessif, offre une frontière

infranchissable à l'invasion leucémique seconde. La remarque est d'ailleurs vraie non seulement pour la tumeur primitive, mais encore pour les métastases.

Dans notre observation 6, par exemple, le foie présentait une invasion de lymphose leucémique nodulaire de la plus grande partie du parenchyme ; mais il renfermait une unique métastase épithéliomateuse dont le stroma était complètement respecté de la lymphose.

De même dans le cas 1 de Piney, la muqueuse rectale portait un épithélioma glanduliforme, dont le stroma ne renfermait ni infiltrats lymphatiques, ni hyperplasie, ni follicules lymphoïdes (et à ce propos, remarquons que ces arguments pourraient faire ranger ici, cette observation classée au chapitre suivant).

Dans son observation 2, Piney note, au cours d'un épithélioma spinocellulaire cutané, qu'il y a « juxtaposition, sans intrication », des deux variétés de lésion, épithéliomateuse et leucosique, entre lesquelles existerait une irréductible frontière.

De même, Génévrier-Lorrain et Coirre isolent un infiltrat lymphoïde « autour », mais pas à l'intérieur d'un épithélioma alvéolaire du poumon gauche.

Ress et Conheim étudièrent par biopsie une ulcération cutanée qui évoluait depuis 3 ans et s'était accompagnée depuis deux ans d'une lymphose ; ils constatèrent la présence d'un épithélioma basocellulaire, qui pénétrait dans une infiltration à lymphocytes très dense du derme et du tissu cellulaire sous-cutané. Chronologiquement et cliniquement, la lymphose est seconde et le cas a été rangé dans les carcinomes préleucémiques.

Y aurait-il là un argument histologique dans le caractère leucémique du stroma, pour ranger ce cas, dans les leucémies précarcinomateuses ? On voit l'intérêt et la difficulté du problème.

De cette longue étude, nous pouvons conclure qu'au cours d'une association constatée de carcinome et de leucémie, le caractère leucémique de la stroma réaction doit faire conclure à la leucémie précessive ; et l'intégrité du stroma, à la leucémie seconde.

L'intrication lésionnelle serait le propre exclusif de la leucémie précancéreuse. En cas de cancer préleucémique, il n'y aurait que juxtaposition lésionnelle.

L'étude de cette juxtaposition va maintenant nous retenir.

2° *La juxtaposition lésionnelle sur un même organe* (rectum, peau, poumon, foie), qu'il s'agisse de la tumeur mère ou de ses

métastases, représente donc, à l'exclusion de toute intrication, la règle dans la structure des lésions épithéliomateuses et leucémiques, en cas de carcinome précessif. Le fait est sur le même ordre, quand on compare les lésions de l'une et l'autre maladie sur des organes différents.

3° *L'association lésionnelle sur organes différents* est encore ici de règle. Le point le plus important est sans conteste représenté par ces « adénopathies leucémiques satellites des épithéliomas ». Nous en avons déjà parlé. Nous en citerons des exemples précis ; la répétition du texte à leur propos, indiquant bien la force dogmatique que nous leur reconnaissons.

Par exemple, des adénopathies carotidiennes sont retrouvées par Bourdial, Lallemand et Sarfati, dans les suites d'une laryngectomie pour épithélioma spinocellulaire sous-glottique. On s'attendait à y trouver des métastases ganglionnaires de l'épithélioma ; mais la préparation montre un ganglion de leucose lymphoïde, et la formule sanguine objective une lymphose leucémique avec 55 % de lymphocytes. Deux ans plus tard, l'épithélioma est venu coloniser secondairement ces adénopathies leucémiques, puisque des cellules épithéliales sont alors retirées par ponction de ces ganglions.

Dans l'observation de Cattani, qui concerne un épithélioma glandulaire atypique de l'estomac, des ganglions médiastinaux sont homogénéisés et lymphosiques, et de plus petits paquets au contact de la tumeur stomacale, sont occupés par une nappe homogène de lymphocytes.

Kast, à l'aptopsie d'un sujet porteur à la fois d'un cancer gastrique et d'une leucémie lymphoïde, découvre des métastases carcinomateuses hépatiques et des ganglions médiastinaux et sus-claviculaires, atteints de lymphose leucémique, alors qu'il les pensait métastatiques épithéliomateux.

Delcourt et Van Vliet, à l'autopsie d'un sujet porteur de leucose lymphoïde connue depuis trois semaines, découvrent un adénocarcinome tubuleux des voies biliaires : les ganglions péri-aortiques sont carcino-métastatiques ; les ganglions mésentériques sont leucémiques.

Ces divers exemples montrent bien qu'au cours des carcino-leucémies, on peut rencontrer des adénopathies régionales ou à distance, qui sont d'essence leucémique-lymphosique, qu'elles soient isolées ou envahies secondairement par le carcinome. La constatation de telles adénopathies à l'intervention chirurgicale devra conduire à l'hémogramme et au médullogramme systé-

matiques, seuls capables d'affirmer la leucémie associée ; devra, à l'autopsie, conduire à examiner systématiquement tous les organes et à rechercher en leur sein, les infiltrats leucémiques viscéraux caractéristiques.

Dans notre observation 6, l'épithélioma malpighien bronchique s'accompagnait de métastases hépatiques, spléniques, osseuses, ganglionnaires. C'est l'examen du foie qui, montrant par ailleurs une infiltration leucémique associée, devait nous faire enquérir de l'hémogramme, et nous permettre d'obtenir la confirmation de la lymphose avec 23.600 leucocytes, dont 23 % de lymphocytes et 56 % de moyens mononucléaires.

Quant à savoir si la leucémie lymphoïde est capable de prendre naissance dans un lymphome de ganglions du carrefour satellite du carcinome primitif ; ganglions que l'on a l'habitude d'appeler infectieux, inflammatoires, réactionnels, péri ou paraneoplasiques, jusqu'à ce que l'examen de sang vienne en de très rares cas, montrer leur nature leucémique ; il s'agit là d'un point controversé, à la réalité duquel nous ne serions pas loin de croire fortement, mais qui attend encore sa preuve irréfutable et est surtout une affaire de pathogénie. Nous retrouverons plus loin ce point important.

Ainsi se termine par cette importante question des adénopathies régionales leucémiques d'un cancer épithélial, le problème de l'association lésionnelle épithélioma-leucémie sur des organes différents.

L'étude des métastases jumelées et d'association va maintenant nous retenir.

4° Les métastases carcinomateuses et leucémiques associées.

Dans ce chapitre, il s'agit encore de juxtaposition et d'association lésionnelles, des métastases épithéliomateuses d'une part, et de colonisation leucémique d'autre part.

Là encore, ce qui est de règle dans le foyer primitif, est également valable et il semble bien que la colonisation leucémique respecte le stroma des métastases. Il n'y a pas intrication, mais juxtaposition lésionnelle.

L'observation personnelle n° 6 que nous venons de citer, illustre cette ubiquité du processus de juxtaposition lésionnelle.

De même dans un cas de Bousser et Mathé, de nombreux infiltrats lymphoïdes étaient présents autour d'un épithélioma glandulaire gastrique, alors que la rate portait des métastases associées à une hyperplasie lymphoïde.

Dans le cas de Sausse, le foie montre la juxtaposition des métastases et d'infiltration lymphoïde.

Dans celui de Litwing, Fishhorn et Dreizin, le foie ne présente qu'une seule infiltration lymphoïde.

Dans celui de Marischler, le foie ne renferme que des métastases épithéliomateuses.

Quant à la moelle osseuse, trop rarement examinée, très difficile à étudier, elle révèle ou bien un envahissement lymphoïde ou leucoblastique, ou bien une hyperplasie myéloïde diffuse, toutes modifications qui sont soit isolées, soit associées à des colonies épithéliomateuses. Celles-ci y sont quelquefois seules présentes.

Disons de suite, pour le regretter, que presque seules la lymphose et la leucémie lymphatique ont été étudiées par les auteurs au cours des carcinomes. Même en cas de myélose et de leucémie myéloïde associées au cancer épithélial, les documents anatomo-pathologiques manquent ou sont inutilisables. Il y a là une lacune que les recherches ultérieures devront nécessairement combler.

Telles sont les différentes combinaisons du jumelage des lésions épithéliomateuses et leucémiques au cours des carcinomes leucémiques. Rappelons qu'à la différence de la symbiose inverse leucémies-carcinomes l'intrication lésionnelle respecte absolument le néostroma du cancer et peut à la rigueur servir de diagnostic histologique différentiel entre la leucémie antécédente et successive. Bref, tout se résume en une juxtaposition et association lésionnelles sur même viscère ou sur organes différents, dans le foyer primitif, la diffusion régionale, les métastases.

Ce chapitre anatomopathologique doit s'associer étroitement, en intime prolongement, avec l'étude hématologique des carcinomes leucémiques et pour deux raisons. Le diagnostic hématologique de la leucémie, parfois insuffisant dans les formes aleucémiques, doit être alors confirmé ou remplacé par le diagnostic histopathologique de la leucémie viscérale, tissulaire.

En outre l'existence des cryptoleucémies ou leucémies dissociées du carcinome, réclame impérativement la confirmation anatomopathologique.

G. — Les formes hématologiques.

Il s'agit là du chapitre sans conteste le plus important de la description des carcinomes leucémiques, puisque par définition, le diagnostic clinique de la leucémie suppose un examen hématologique à l'origine. Pareille étude du sang circulant, presque toujours réalisé dans les observations publiées, devrait se doubler de l'examen cytologique par ponction des centres de l'hématopoïèse (hépat, spléno, adéno, médullogrammes), malheureusement presque jamais pratiquée, et devrait trouver, comme nous l'avons dit en transition il y a un instant, sa confirmation anatomopathologique viscérale au microscope. Cette description hématologique est en réalité une double étude jumelée, hématologique et anatomopathologique.

Outre son importance diagnostique, pareil chapitre doit être analysé soigneusement : sa valeur pathogénique étant à nos yeux primordiale ; car il représentera la fondation de base, qui nous permettra de soutenir à la fin de cette thèse, qu'il existe au cours de rares carcinomes primaires, une réaction hématopoïétique seconde, née dans le stroma ou à son contact, qui dans certains cas, plus rares encore, les carcinoleucémies, vire à l'authentique flexion leucémique.

*
**

Mais à côté de cette dualité d'intérêt, une double difficulté synchrone se présente dès l'abord, qu'il nous faut maintenant camper devant le lecteur, afin d'être plus tard mieux à notre aise dans l'étude pathogénique, pour réfuter les objections et défendre notre documentation.

Aux seules formes leucémiques vraies qui, à une perturbation qualitative de la formule sanguine, joignent une leucocytose à plus de 100.000 globules blancs, les auteurs reconnaissant l'étiquette carcino-leucémique : sur nos 8 cas personnels, selon cette doctrine rigoureuse, seule l'observation 2, dont la malade

8 mois après une amputation du sein pour épithélioma présentait dans le sang 300.000 leucocytes dont 16 hémocytoblastes et 51 myéloblastes, mériterait le nom de carcinome-leucémie.

Toutes les autres observations, malgré une lymphocytose et mononucléose, une myélocytose, importantes du sang, et dont la leucocytose ne dépasserait pas 10.000 à 20.000 leucocytes, seraient rangées par les auteurs, dans la classe, déclarée commune, voire sans intérêt, des réactions hématologiques simples au cours des cancers. Il en serait alors ainsi, de nos cas personnels 1, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. Pourquoi pareil ostracisme ? la plupart des observations de la littérature, décrites comme symbiose épithélioma-leucémie par les auteurs, rentreraient alors dans ce cas. Et pourquoi ne pas leur conférer l'étiquette de lymphose ou myélose sub et aleucémiques, d'autant que dans la grande majorité de ces observations précisées, l'examen histopathologique a parfaitement confirmé la leucémie tissulaire viscérale (cas 1 diagnostiqué au sternogramme et aux lésions osseuses, cas 4, cas 6, cas 7 et 8 personnels).

Il semble donc, que selon les esprits appelés à étudier de pareils cas, le dogme et la doctrine, puissent, selon les cas, être parcourus de légères oscillations dans l'interprétation.

Une autre difficulté se présente.

Serait-ce la plus grande fréquence de la leucose lymphoïde au cours des cancers et en général, ou bien sa plus facile détection à l'examen histopathologique des viscères leucémiques ? la rareté de la leucose myéloïde ? la difficulté éprouvée à déceler les exsudats myélocytaires des organes ? le désintérêt dont les auteurs font marque vis-à-vis de l'étude des lésions myéloïdes de la moelle osseuse ou surtout de la très grande difficulté de pareille étude ? ou bien encore la survenue des myéloses en décharge terminale de l'existence ? il semble en tout cas à l'examen de la littérature publiée, comme à l'auscultation de l'opinion publique médicale courante, pourrait-on dire, que tous les auteurs sont infiniment plus généreux pour diagnostiquer les carcino-lymphoses que les carcino-myéloses, qu'il s'agisse, pour les deux, avant tout, de leurs variétés frustes, atténuées, dissociées, sub ou aleucémiques.

Une des prétentions de cette thèse, sera de faire appel, de pareille défaveur et injustice, et de tenter de réhabiliter à la

place qu'elles nous semblent devoir mériter, les leucémies myéloïdes atténuées des carcinomes (dont nos cas personnels 3, 4, 5 nous ont semblé si indicatifs que nous n'avons pas cru devoir les séparer des autres dans la présentation de nos propres observations).

*
**

Il n'était pas inutile de déblayer ainsi le terrain en posant les données du problème.

Dans cette étude hématologique (ou mieux hématologique et histopathologique à la fois) des leucémies post-cancéreuses, nous allons envisager tout d'abord les cas faciles : les leucémies vraies reconnues de tous ; puis les cas discutables, représentés tout d'abord par les formes frustes, subleucémiques, soit de la lymphose, soit de la myélose et en second lieu par les leucémies ou subleucémies dissociées. Ainsi donc, leucémies vraies, subleucémiques atténuées, leucémies dissociées, vont être successivement étudiées dans les pages à venir.

1° *Les leucémies vraies post-carcinomateuses.*

La totalité des auteurs sont ici d'accord pour reconnaître l'authenticité de la leucémie lorsqu'au cours d'un cancer, la leucose sanguine dépasse 100.000 leucocytes et se joint à une perturbation de la formule.

Un grand nombre seulement accordent la même concession, quand l'examen anatomopathologique révèle des exsudats leucémiques tissulaires, nets et étendus, dans différents viscères.

Christol dans son étude sur les « frontières des leucoses » admet, pour la leucémie lymphatique, que le tiers des lymphomatoses apparues après les épithéliomas, sont de véritables leucémies lymphoïdes, les deux tiers restants représentant de simples réactions hématologiques qui ne sauraient prétendre à l'étiquette de leucose vraie.

Ce sont justement ces réactions hématologiques, ces cas frustes, qui vont maintenant nous retenir.

2° *Les subleucémies atténuées des épithéliomas. Les réactions hématologiques des carcinomes.*

Ce sont des cas qui resteront toujours discutables à l'esprit de certains, bien que chaque cas ne soit pas toujours catalo-

gué de la même façon par tous ; ne serait-ce d'ailleurs que le discrédit, exagéré selon nous, qui reste attaché aux réactions myéloïdes atténuées, souvent en décharges terminales, aux derniers moments de l'existence (cas personnels 3, 4 et 5) ; ne serait-ce que la faveur, justifiée à nos yeux, qui est réservée aux lymphoses frustes, avec leucocytose ne dépassant pas 10.000 ou 20.000.

Notre propos, en unifiant et comparant ces cas, sera de montrer qu'il s'agit de visages différents, plus ou moins complets et évolués, d'une même « âme leucémique », nous oserons dire d'une même entité morbide, surajoutée au carcinome.

a) *Les lymphoses atténuées des épithéliomas.*

Dès que les lymphocytes atteignent 50 à 60 % de l'héogramme et 20 à 30 % du médullogramme, et bien que les globules blancs ne dépassent pas 20.000, la lymphose paraît unanimement reconnue et acceptée. Rappelons les cas suivants :

Schreiner et Weber en 1934 : carcinome du sein. 16.00 leucocytes, dont 65 % de lymphos.

Reich en 1936 : épithélioma du sigmoïde : 18.600 leucocytes, dont 91 % de lymphos.

Muller et Wertherman en 1932 : carcinome du sein. 33.000 leucocytes, dont 63 % de lymphos.

Bichel en 1940 : cancer gastrique. 11.600 globules blancs dont 83 % de lymphos.

Lechelle, Viillard et Rosay en 1946 : cancer du poumon. 48.000 leucocytes dont 92 % de lymphos.

Beresford en 1952 : épithélioma de la peau. 24.300 leucocytes dont 56 % de lymphos.

Lisa Salomon et Gordon : cancer du poumon. 28.500 leucocytes dont 60 % de lymphos.

Notre cas 6, avec 23.600 leucocytes, dont 23 % de lymphos et 56 % de moyens monos. Carcinome pulmonaire.

Nous n'avons pas la prétention de citer toutes les observations publiées de carcino-lymphoses atténuées, mais seulement quelques exemples démonstratifs.

Mais pareil préjugé favorable est loin d'avoir été aussi bien accordé aux myéloses discrètes des cancers.

b) *Les myéloses atténuées des cancers épithéliaux.*

Exceptionnellement citées dans la littérature ; considérées comme de simples réactions hématologiques des cancers ; survenant, en décharges terminales, aux dernières heures de l'existence ; sous-entendant dans l'esprit de beaucoup la simple notion de métastases médullaires ; elles sont tout simplement considérées sans importance et totalement négligées. Non recherchées, elles font figure d'éventualité rare et dénuée d'importance : elles sont tout simplement perdues pour l'observation médicale.

Et cependant, la généralisation des hémogrammes ante mortem augmenterait probablement et singulièrement leur fréquence ; l'examen histopathologique de la moelle hématopoïétique apporterait tout, au problème. D'un pareil dédain, d'une telle défaveur, comparés surtout à ce qui se passe pour les lymphoses, dans cette thèse nous voulons en appeler.

Nos cas personnels 3 et 5 font état respectivement d'une leucocytose à 22.400 et 8.000, avec dans les deux cas lymphopénie extrême (à 3,99 et 18 lymphomonocytes), formule bigarrée de myélose (avec 14,7 myélocytes neutrophiles, 21 métamyélocytes, 0,66 érythroblastes, 0,33 plasmocyte dans le cas 3).

Notre cas 4 était un cancer gastrique dont le sang était normal 18 jours avant le décès, et qui lança, trois jours avant l'échéance, dans le sang périphérique, une myélose discrète avec 10.200 leucocytes, lymphomonopénie à 8,5 % et granulomatose à 91,5 % dont 73 polys, 14,5 myélocytes, 3,5 métamyélocytes, 0,5 myéloblaste et érythroblaste. Il y avait, dans le foie, des métastases épithéliomateuses des espaces porte, avec réaction de myélose mégacaryocytaire des lobules hépatiques.

Dans le cas de Flandrin, Hollard et Chagny (1963), la leucocytose atteignait 70.000 avec 85 % de polys et 4 % de myélocytes.

Riol en 1951 signale dans sa thèse une leucocytose à 30.000 avec 93 % de granulocytes.

*
**

Ainsi se présentent les subleucémies atténuées des carcinomes, reconnues en faveur pour ce qui est des lymphoses, acceptées presque avec regret pour ce qui concerne les myéloses.

Beaucoup plus souvent, ce sont des leucémies ou subleucémies dissociées, que l'on voit survenir au cours de l'évolution

des cancers. Elles auraient parfaitement pu rentrer dans le cadre précédent des subleucémies atténuées. Par souci de clarté dans la description analytique, nous leur avons consacré un paragraphe particulier.

3° *Les leucémies dissociées des carcinomes.*

Rappelons d'abord l'état-civil de ces états, dits de leucémies dissociées, avant de les appliquer au domaine des carcinomes, dans lesquels on les observe semble-t-il avec élection.

*
**

Sous le nom de leucémies « incomplètes », « dissociées », « transformées », de « cryptoleucémies », MM. P.-E. Weil, P. Chevallier, P. Croizat, Cazal, et d'autres brillants hématologistes, ont décrit des leucémies reconnues, dans lesquelles une dissociation topographique nette de l'invasion leucémique existerait entre le sang périphérique d'une part, et les viscères et les centres de l'hématopoïèse d'autre part (ces centres étant atteints ou bien dans leur totalité : foie, rate, moelle osseuse, ganglions, ou bien dans un seul d'entre eux), soit au cours d'une même variété cytologique (aiguë, lymphoïde, myéloïde), de leucémie ; soit aux différents stades évolutifs et de transformation de l'une de ces variétés ; soit dans l'étape progressive de mutation de leucémie chronique en leucémie aiguë.

De tels aspects marchent de pair habituellement, avec un état subleucémique ou aleucémique du sang ; parfois celui-ci est normal et de telles « leucémies viscérales » ne sont reconnues pleinement qu'à la faveur d'une décharge leucémique vraie, parfois tardive ou terminale, dans le sang circulant.

De telles modulations séméiologiques sont depuis longtemps reconnues à la leucémie lymphoïde, ainsi qu'en témoignent les termes significatifs de lymphome, de lymphadénie, de lymphose a, sub ou leucémique vraie et de leurs transformations réciproques possibles. Elles existent également pour les myéloses.

La lecture attentive des textes publiés de symbiose leucémie-épithélioma, nous a montré que les carcinomes possédaient une dilection non déguisée pour ce genre particulier de leucoses dissociées.

Disons tout de suite que les myéloses y sont l'exception, les lymphoses la règle, et que dans les deux éventualités, le nombre des cas sub ou aleucémiques l'emporte nettement sur les leucocytoses nettement leucémiques à plus de 100.000 leucocytes.

Des exemples principaux vont en être décrits, selon une échelle croissante de complexité. Nous ne nous leurrons nullement sur le caractère artificiel, parce que didactique, de cette étude : les variétés décrites et choisies possèdent entre elles toutes les transitions voulues.

La forme la plus simple est représentée par un épithélioma donné, coïncidant avec une seule formule sanguine de leucémie lymphoïde, mais avec intégrité leucémique de tous les organes.

Le cas de Muller et Wetherman (1932) concerne une femme de 68 ans, présentant une leucémie lymphoïde avec 33.000 leucocytes, dont 63 % de lymphocytes. On trouva à l'autopsie un cancer du sein. L'autopsie signale seulement un « stroma lymphoïde autour du cancer » ; elle ne décrit pas histopathologiquement l'épithélioma mammaire. Il n'y avait aucun aspect lymphosique des organes.

On ne peut savoir dans ce cas s'il s'agissait d'une stroma réaction lymphoïde hématopoiétique et antécédente.

Dans d'autres éventualités et plus fréquemment, il existe un cancer, ou localisé, ou déjà métastatique. Non seulement le sang circulant, mais encore le médullogramme révèle la leucémie, lymphoïde le plus souvent. L'autopsie montre des organes exempts de toute lésion leucémique.

Dans le cas de Reich (1936), un sujet fut opéré d'un carcinome recto-sigmoïdien, malgré une lymphose à 18.700 leucocytes, dont 91 % de lymphocytes. La ponction sternale montrait un envahissement lymphoïde de la moelle, avec éléments anormaux. Trois mois plus tard, le malade mourait et l'hémogramme des derniers jours avant la mort montrait une poursuite et aggravation de la leucémie lymphoïde à 103.000 leucocytes, dont 95 % de lymphocytes. L'autopsie montrait les métastases épithéliomateuses dans la moelle osseuse. Mais la moelle osseuse et tous les organes étaient microscopiquement indemnes de toute exsudation lymphoïde leucémique tissulaire. Le stroma cancéreux n'a pas été étudié.

Lechelle, Vialard et Rosay (1946), chez un sujet porteur d'un cancer suppuré du poumon, trouvent une leucémie lymphoïde

affirmée par une leucocytose sanguine à 48.000, dont 92 % de lymphocytes et à la ponction médullaire, par 65 % de lymphocytes au médullogramme. Ils ne découvrent aucune atteinte leucémique lymphoïde des ganglions, du foie, de la rate.

Chevallier et Desvignes (1946), au cours de l'évolution d'un cancer du rectum, constatent une leucémie aiguë isolée du sang et de la moelle.

Bien plus fréquemment, la dissociation de l'infiltration leucémique du sang et des organes est infiniment moindre. Le sang et certains des organes hématopoïétiques seulement sont leucémiques, alors que les autres atteints par le cancer, sont respectés par la leucémie, ici encore le plus souvent du type lymphoïde.

Cattan (1958), chez un sujet porteur d'un cancer glandulaire de l'estomac, trouva à l'autopsie une moelle osseuse et des ganglions médiastinaux leucémiques, alors que la rate et le foie étaient indemnes de toute lymphose.

Lannois et Regaud (1895) citent le cas d'un épithélioma propagé du col de l'utérus, où l'on trouve des exsudats lymphoïdes leucémiques dans les reins, alors que la rate et les ganglions sont normaux (120.000 leucocytes à l'hémogramme constitués en presque totalité par des lymphocytes).

Dans le cas de Marischler (1896), les métastases d'un hypernéphrome atteignent le foie, les poumons et la moelle osseuse du rachis, alors que la rate et les ganglions lymphatiques sont leucémiques (sang : 96.000 blancs, dont 82 % de lymphocytes).

Genevrier, Lorrain et Coirre, dans un épithélioma alvéolaire du poumon, retrouvent une infiltration leucémique lymphosique du foie et des ganglions, alors qu'elle est absente dans la rate (31.000 leucocytes, dont 58 % de lymphocytes).

Dans le cas de Litwing, Fishorn et Dreizin (1953), l'autopsie d'un sujet décédé de leucose lymphoïde diagnostiquée cliniquement et hématologiquement, devait révéler un épithélioma épidermoïde des bronches, avec métastases spléniques et ganglionnaires, alors que les exsudats tissulaires de la lympholeucémie atteignaient le foie, les reins, la prostate et le parenchyme cérébral (52.900 globules blancs, dont 78 % de lymphocytes).

Dans un cas d'épithélioma bronchique, Lisa, Solomon, Gordon (1943) constatent des métastases carcinomateuses de la moelle osseuse, de la rate et du foie, alors que l'infiltration leucémique lymphoïde atteignait le myocarde, l'épiderme, le foie et le poumon controlatéral (28.500 leucocytes, dont 60 % de lymphocytes).

Tous ces cas se présentent en somme sous deux éventualités, l'une facile, l'autre malaisée, de reconnaissance.

Ou bien le sang est celui d'une leucémie lymphoïde, diagnostiquée parfois également au médullogramme, et cependant les organes hématopoïétiques et les viscères sont indemnes de toute lymphose. Ou bien encore avec un sang révélateur de leucémie et de lymphose, soit un ou deux organes ou la totalité des organes hématopoïétiques (foie, rate, moelle osseuse), soit un seul carrefour de ganglions lymphatiques régionalement tributaires ou non du carcinome, ou plusieurs, ou la totalité des groupes ganglionnaires de l'organisme, sont le siège d'une lymphose. Celle-ci est facile à reconnaître quand il n'y a pas de métastases viscérales de l'épithélioma (association lésionnelle) ; son diagnostic n'est pas trop malaisé devant la lymphose exclusive de certains organes, alors que d'autres sont envahis par l'épithélioma (association lésionnelle) ; il est plus malaisé, quand tous les organes sont à la fois épithéliomateux et lymphosiques (juxtaposition lésionnelle) ; le diagnostic est alors difficile avec une simple stroma-réaction lymphoïde de la tumeur maligne ; mais quand la lymphose atteint tout un organe, partiellement envahi seulement par les métastases, le diagnostic peut être légitimement soulevé.

Dans tous ces cas de la première éventualité facilement reconnue, le diagnostic hématologique représente la clé de la reconnaissance leucémique.

Mais le difficile problème est celui de la deuxième éventualité : quel est le sens de la lymphose viscérale (du foie, de la rate, du poumon, de la moelle osseuse) ou du lymphome ganglionnaire localisé, ou de la lymphadénie ganglionnaire soit dans le domaine régional du cancer, soit généralisée, au cours d'un cancer viscéral, non ou paucimétastatique, coïncidant avec un sang et une moelle osseuse normales à l'examen hématologique et au médullogramme. Combien de cas similaires, ne peuvent être relatés, parce qu'aucun hémogramme, ni sterno-gramme n'ont été pratiqués ? Combien de cas similaires, étiquetés adénopathies réactionnelles simples, ou forme lymphadénique d'un carcinome viscéral, ne devraient-ils pas être étiquetés « carcino-lymphomes », « carcino-lymphoses », « carcino-leucémies lymphatiques », si en cours d'évolution de la maladie, à la phase terminale seulement parfois, il était pos-

sible de déceler une décharge leucémique et lymphocytaire du sang et de la moelle osseuse, parfois éphémère ?

Là est, nous le croyons, la clé de voûte de notre travail, s'il était reconnu que le lymphome, la lymphose régionale ou générale, la myélose, des cancers pouvaient s'infléchir parfois dans la direction de la véritable leucémie.

*
**

Ainsi se révèlent à nous, d'un diagnostic difficile, mais d'un haut intérêt dogmatique, ces carcino-leucémies dissociées, engendrant des groupements lésionnels complexes, juxtaposés ou non avec les métastases épithéliomateuses, parfois leucémiques d'emblée au sens hématologique du terme, parfois seulement en décharges éphémères ou aux dernières étapes de la vie. Chaque organe pris à part, peut être : normal ; ou leucémique ; ou carcinométastatique ; ou leucémique et épithéliométastatique à la fois.

De tels cas sont observés assez fréquemment pour la lymphose.

Rarissimes en cas de myélose, ils devraient susciter un plus grand intérêt des auteurs.

En la matière, les conséquences thérapeutiques nous apparaissent plutôt réduites.

H. — Thérapeutique.

A la fin de cette longue description des leucémies d'évolution tardive au cours des épithéliomas, souvent contemporaines des métastases, on comprendra aisément que la thérapeutique d'une telle association soit assez problématique.

Du moment que le cancer arrive le premier, a été traité comme il se devrait et que la leucémie seconde s'est néanmoins manifestée, la thérapeutique de cette dernière restera le plus souvent symptomatique.

Divers auteurs soulignent néanmoins l'amélioration de la leucémie, par le traitement radiothérapique de l'épithélioma antécédent, qu'il s'agisse du foyer primitif, d'une récidence ou de ses métastases.

SEPTIEME PARTIE

LES CAS INCLASSABLES LES SYMBIOSES COMPLEXEES

Cette partie de notre thèse, que nous aurions et de toute force voulu éviter, nous a été imposée contre notre gré, et en quelque sorte, par les circonstances : en l'espèce par l'extrême difficulté que nous avons éprouvée, dans l'étude critique des observations publiées et dans leur classement valable dans l'un ou l'autre des deux cadres tracés, de la leucémie précessive et du cancer préleucémique.

Les arguments chronologiques apparaissent à la lecture des protocoles, nuls ou contradictoires ; la concision des observations est vraiment trop grande ou bien notre optique n'a nullement été celle des présentateurs ; il est difficile à un étranger, de reconstituer après coup l'histoire de maladies cliniques, tracées, non vécues.

Il est possible enfin qu'il existe de véritables apparitions simultanées, de nature scientifiquement exacte, de leucémie et d'épithéliomas viscéraux.

Il est possible enfin qu'il existe des « symbioses plus complexes » encore, où le processus pathologique de l'association s'associant doublement à celui de la dépendance, on assiste à l'évolution dans un même cas de la symbiose leucémie-épithélioma et épithélioma-leucémie : un cancer primitif pouvant se compliquer d'une leucémie seconde et d'un épithélioma second, qui sera lui aussi tertiairement leucémigène. Le terme de « symbiose complexe » doit être réservé à ces cas. Ils auraient, eux aussi, leur explication pathogénique valable.

Pour toutes ces raisons, il y aura donc une partie réservée aux cas complexes et inclassables. Nous nous y attarderons peu et pour deux raisons.

Tout ce que nous avons déjà dit au cours des deux parties précédentes, peut s'appliquer à ce qui va suivre et s'il est des répétitions, déplorables à notre sens, elles sont exigées par l'équité de notre travail.

En plus, toutes ces observations rentrent à notre avis et obligatoirement, par quelque partie de leur substance, dans l'une ou l'autre, et parfois les deux à la fois, des deux éventualités précédentes de la leucémie ou du cancer précessifs, même s'il était impossible de procéder à un partage valable.

Le même plan de travail sera adopté que pour les deux parties précédentes et seront successivement présentés les observations, le début de la symbiose, la leucémie, puis le cancer contemporains, la séméiologie, l'évolution de la symbiose, l'étude anatomopathologique, le traitement.

Rappelons que des 229 cas cités, 74 ont dû être écartés par nous, comme par trop concis ou non retrouvés ; mais 155 seuls ont été utilisables et ont pu être étudiés à loisir. Ce chapitre des cas inclassables revendique un haut, un trop haut pourcentage, de 41 % (63 obs. sur 155), lequel entraîne une certaine discrétion du jugement porté sur les caractéristiques tracées plus haut des deux autres éventualités, de la leucémie précessive (22 %, 34 cas sur 155) et du carcinome préleucémique (37 %, 58 cas sur 155).

A. — Les observations.

Elles sont au nombre de 63 : 52 leucémies lymphoïdes, 3 leucémies aiguës, 8 leucémies myéloïdes.

LEUCEMIE LYMPHOIDE

Auteurs	Année	Age	Sexe	Localisation de l'épithélioma	Métastase	Durée	Circonstances de découverte de l'épithélioma ou de la symbiose
Lannois et Coll. ...	1895	58	F	col utérin		1 mois	simultanés
Marischler	1896	61	M	sein	+	5 mois	simultanés
Fuhs	1927	56	M	peau (baso)			simultanés
Genevriér et Coll. .	1930	67	F	poumon	0	10 mois	autopsie
Gittlins	1933	—	F	ovaire		1 an	simultanés
Buchner	1934	67	M	prostate		10 mois	autopsie
Schreiner et Coll. .	1934	49	M	poumon	0	8 mois	autopsie
Schreiner et Coll. .	1934	66	M	peau (baso)	0	6 mois	autopsie
Lisa et Coll.	1940	46	F	poumon	+	6 jours	autopsie
Engelbreth et Coll. .	1941	69	F	peau			simultanés
Engelbreth	1941	83	F	peau			simultanés
Gertler	1942	74	M	peau			simultanés
Kast	1942	68	M	estomac	+	1 mois	simultanés
Delcourt et Coll. .	1943	59	M	voies biliaires	+	3 mois	autopsie
Videbaek	1947	62	M	peau			simultanés
Axelrod et Coll. ...	1949	76	M	peau (spino)		5 ans	simultanés
Riol	1951	71	M	estomac	+	6 mois	simultanés
Beresford (cas 7) .	1951	50	F	rectum		1 an	autopsie
Beresford (cas 62) .	1952	65	M	estomac	0	6 mois	simultanés
Beresford (cas 28) .	1952	72	M	estomac		2 ans	simultanés
Beresford (cas 33) .	1952	38	F	sein			
Beresford (cas 31) .	1952	75	F	sein			
Beresford (cas 37) .	1952	63	M	peau (spino)			
Beresford (cas 51) .	1952	67	M	peau (spino)			
Beresford (cas 70) .	1952	76	M	peau (spino)			
Beresford (cas 87) .	1952	74	M	peau (spino)		1 an	préopératoire
Beresford (cas 89) .	1952	53	M	peau (spino)		2 ans	préopératoire
Beresford (cas 97) .	1952	74	M	peau (spino)			
Beresford (cas 104) .	1952	62	M	peau (spino)			
Beresford (cas 74) .	1952	63	M	peau (spino)			
Beresford (cas 106) .	1952	70	M	peau (spino)			
Svedja et Coll.	1952	56	M	vessie	0	10 mois	autopsie
Svedja	1952	67	F	poumons	+		autopsie
Bousser et Coll. ...	1952	—	F	colon	+		autopsie
	1954	71	F	poumon	+	1 an	simultanés
				estomac	+		

Auteurs	Année	Age	Sexe	Localisation de l'épithélioma	Métastase	Durée	Circonstances de découverte ou de la symbiose
Rendu	1954	52	F	larynx	+	16 mois	simultanés
Pisciotta	1957	63	M	poumon	+		autopsie
Pisciotta	1957	79	M	poumon			simultanés
Pisciotta	1957	76	M	vessie	0		simultanés
Pisciotta	1957	45	F	larynx			simultanés
Pisciotta	1957	77	F	rectum			simultanés
Pisciotta	1957	70	F	rein			simultanés
Piney	1957	69	M	rectum	2 ans		simultanés
Lawrence et Coll. . .	1957	69	F	col utérin	1 mois		simultanés
Lawrence et Coll. . .	1959	57	M	colôn			simultanés
Lawrence et Coll. . .	1959	70	M	poumons			
	1959	50	M	peau (baso)			
	1959	71	M	peau (baso)			
Roujeau et Coll. . . .	1960	60	M	poumon		10 mois	simultanés
Cornes et Coll. . . .	1961	64	M	œsophage	+	2 mois	simultanés
Clay et Coll.	1962	58	M	foie	+		autopsie
Loire (obs. 7)	1913	48	M	rectocolique	0		préopératoire
LEUCEMIE AIGUE							
Warren et Coll. . . .	1944	76	F	col utérin		4 mois	simultanés
Warren	1944	73	M	poumons		6 mois	
Daron et Coll. . . .	1951	54	M	thyroïde	+	2 mois	autopsie
LEUCEMIE MYELOIDE							
Burg	1944	42	F	estomac			simultanés
Krumbhaar	1926	—	F	sein			simultanés
Sonnenfeld	1929	61	M	estomac	0		simultanés
Sonnenfeld	1929	60	M	estomac			simultanés
Zadeck	1933	42	F	estomac			simultanés
Riol	1951	53	M	poumon	+	10 mois	simultanés
Bernard et Coll. . .	1960	56	F	rectum		4 ans	simultanés
Cornes et Coll. . . .	1961	38	M	poumon	+		4 mois après

B. — Etiologie de la symbiose.

Les conditions de découverte des deux maladies, les notions d'âge et de sexe vont nous retenir.

1° La symbiose leucémie-carcinome contemporaine peut être *décelée* de 3 manières principales :

Ou bien le sujet, hospitalisé pour signes cliniques imprécis, est trouvé porteur d'un épithélioma et d'une leucémie. Une variante de cette modalité est représentée par la découverte fortuite de la leucémie, à un examen hématologique systématique, au cours du bilan préopératoire d'un épithélioma, qui est apparu seul par des signes fonctionnels plus bruyants. Notre cas personnel 7 rentre dans ce cadre.

Ou bien, les deux affections sont dépistées, l'une après l'autre, mais l'intervalle de temps entre les deux diagnostics reste trop court.

Ou bien, l'épithélioma est découvert à l'autopsie d'une leucémie, récente (11 des 63 observations de cette partie figurent dans cette éventualité). Nous disons, récente ; car dans ce cas-là, le début rapproché dans le temps de l'hémopathie, indique presque à l'évidence, que la leucémie, même lymphoïde, présentait d'emblée une évolutivité et gravité apparente, indéniables : les statistiques nous apprennent que peu de sujets ont, en ce cas, survécu plus de 12 mois après le début constaté de l'hémopathie. Nous opposons ce fait aux constatations énoncées dans la 4^e partie, à savoir que la leucémie précessive, surtout lymphoïde, semblait d'évolutivité minime. Plus même que de devoir classer de tels cas dans la symbiose contemporaine, nous aurions tendance à ranger, en l'esprit, de telles observations, dans la classe du cancer précessif : car même latent, un épithélioma est à même de se compliquer d'une leucémie, chronique, à marche rapide.

Quant aux cas d'épithéliomas trouvés à l'autopsie de leucémies anciennes et dûment reconnues depuis longtemps, nous les avons classés dans le groupe des leucémies précessives.

2° Age et sexe.

Comme dans les leucémies précessives et les post-carcinomatueuses, ici encore, en matière de symbiose contemporaine,

nous trouvons une prédilection pour le sexe masculin (42 cas masculins sur 63) et 21 féminins. De même l'âge moyen de survenue est du même ordre que dans le chapitre précédent : 61, 2 ans.

C. — La leucémie.

Sur 229 cas cités et sur 155 observations utilisables, dont 63 cas de symbiose contemporaine étudiés dans cette même partie présente, nous avons trouvé 52 leucémies lymphoïdes (82 %, 52 sur 63), 3 leucémies aiguës (5 %, 3 cas sur 63) et 8 leucémies myéloïdes (12 %, 8 cas sur 63).

Les 52 leucémies lymphoïdes contemporaines ici étudiées, ont été prises dans un lot de 115 lymphoses utilisables (sur une statistique utilisable de 155 observations : 46 cas de lymphoses sur 74 observations inutilisables ayant été rejetées). Rappelons qu'il y avait 28 cas de leucémie lymphosique antécédente et 35 cas de cancer préleucémique.

Les 8 leucémies myéloïdes contemporaines ont été étudiées d'un lot de 27 myéloses utilisables (sur une statistique utilisable de 155 observations ; 20 cas de leucémies myéloïdes sur 74 observations inutilisables ayant été rejetées, 10 n'ayant pas été retrouvées, 10 autres non assez détaillées par Moertel et Hagedorn). Ces 8 cas de leucémies myéloïdes contemporaines, s'opposent à 6 leucémies myéloïdes antécédentes et à 13 post-carcinomateuses.

Les 3 leucémies aiguës contemporaines ont été étudiées d'un lot de 13 leucémies aiguës utilisables (sur une statistique utilisable de 155 observations ; 8 cas de leucémies aiguës sur 74 observations inutilisables ayant été rejetées dont 7 de Moertel et Hagerdorn non détaillées et 1 de Mautner non retrouvée). Ces 3 leucémies aiguës contemporaines s'opposent à 10 cas de cancer antécédent. Il n'est pas de leucémie aiguë pré-cancéreuse.

D. — Le cancer contemporain.

Là encore, comme dans les deux éventualités de leucémie précessive et seconde, nous trouvons dans le groupe des 62 cas de symbiose contemporaine : la prédominance des épithélio-

mas cutanés (27 %, 17 épithéliomas cutanés dont 4 baso, 9 spino et 4 non catalogués) et tous associés à une leucémie lymphoïde (dont cette partie renferme 52 cas). Aucun épithélioma cutané n'a été découvert en même temps qu'une leucémie aiguë ou myéloïde.

Beresford à lui seul d'ailleurs rapporte 8 épithéliomas cutanés lymphose, concernant tous une découverte préopératoire, de la leucémie lymphoïde dont l'évolution ultérieure est très peu précisée.

Viennent après les épithéliomas bronchiques (17 %, 11 cas), gastriques (13 %, 8 cas), rectocoliques (11 %, 7 cas sur 62), du col utérin et du sein (48 %, chacun 3 cas sur 63), de la vessie (3 %, 2 cas), du rein (3 %, 2 cas), du foie et des voies biliaires (3 %, 2 cas sur 63) et enfin de l'ovaire, de la prostate, de la langue, du corps thyroïde, du larynx (1,6 %, 1 cas chacun sur 63).

Dans 15 observations sur 63, les métastases de l'épithélioma sont expressément signalées.

E. — Séméiologie.

Dans ces cas inclassables, ou contemporains, nous avons plus haut décrit comment se découvrait au début l'association des deux maladies.

Tantôt, c'est une séméiologie bruyante ou détectable du cancer, qui ouvre le diagnostic, en cas d'épithélioma cutané par exemple et c'est l'examen du sang qui montre la leucémie.

D'autres fois, le cancer reste silencieux et il n'est découvert que systématiquement à l'autopsie d'une leucémie, mais à marche rapide et ayant débuté depuis peu (11 cas sur 63). Dans ces 11 cas, remarquons qu'il s'agissait toujours de carcinomes d'une réelle gravité (6 épithéliomas bronchiques, 1 rectocolique, 1 gastrique, 1 thyroïdien et 2 hépatobiliaires) et 5 étaient déjà métastatiques à l'autopsie.

F. — L'évolution.

L'évolution de ces cas inclassables ou contemporains, est des plus variables, pareille étiquette recouvrant des cas d'essence bien diverse.

La plupart du temps, l'évolution est courte, ne dépassant pas quelques mois après la découverte de la symbiose ou de l'une des deux affections.

Parfois au contraire (dans deux cas seulement), l'évolution est très prolongée, malgré des signes locaux d'épithélioma, d'emblée impressionnants ; et à ce propos nous ne pouvons que répéter ce qui a été déjà dit plus haut à notre 4^e partie, qu'en pareille association et contrairement à ce que nous aurions pu penser, il n'y avait aucunement addition des malignités, mais indifférence ou soustraction.

Dans l'observation de Bernard et Ledoux (1960), une femme de 56 ans survécut pendant 4 ans après la découverte simultanée d'une leucémie myéloïde et d'un cancer rectal déjà évolué.

De même, le malade d'Axelrod et Coll. (1949) eut une survie de 5 ans, alors qu'il portait de multiples épithéliomas spino-cellulaires de la face, dont l'un trop important pour permettre une excision radicale ; en même temps fut dépistée une leucémie lymphoïde, que l'on traita par l'uréthane avec un succès inattendu : fonte des adénopathies et nécrose avec diminution de volume de l'épithélioma cutané volumineux, qui put être excisé alors.

Une telle évolution qui est loin d'être exceptionnelle possède ses conséquences thérapeutiques.

G. — Etude anatomopathologique.

Les mêmes remarques établies par nous aux deux chapitres précédents sont valables entièrement pour ces cas inclassables ou contemporains.

1. *L'intrication lésionnelle* a été notée dans plusieurs observations, sur le foyer cancéreux primitif ou ses métastases. Quelques exemples nous semblent indispensables.

Clay et Coll., en 1962, présentent le cas d'un sujet de 58 ans, porteur de leucémie lymphoïde subleucémique, chez qui l'autopsie permit de découvrir un hépatome hépatocellulaire du lobe gauche, avec métastases controlatérales sur foie leucémique, métastases épithéliomateuses dans une adénopathie leucosique interbronchique droite et métastases uniquement épithéliomateuses pulmonaires et rénales.

Roujeau et Peraldi présentent un cas de leucémie lymphoïde, associée à un épithélioma bronchique malpighien. L'intrication lésionnelle est retrouvée dans un ganglion, siège d'un envahissement épithéliomateux des sinus marginaux et d'une prolifération

des éléments lymphoïdes, qui détruisent la trame réticulinique centrale et envahissent la graisse périphérique. La juxtaposition lésionnelle est retrouvée au sein du poumon : d'une part les lymphatiques sous-pleuraux et péribronchiques sont injectés de boyaux épidermoïdes épithéliomateux, d'autre part il existe par endroits une infiltration du conjonctif périvasculaire par des éléments lymphoïdes en amas. Enfin, l'atmosphère périphérique de la trachée est modifiée par une sclérose hyaline englobant tantôt de gros îlots d'épithélioma épidermoïde mature à centres nécrotiques, tantôt des amas lymphocytaires à disposition variable avec exclusivement des cellules jeunes à nombreux nucléoles et se présentant parfois comme des amas ganglionnaires.

2. La *juxtaposition lésionnelle* est également retrouvée par nous dans d'autres protocoles.

Dans le cas d'Axelrod et Berman, où un épithélioma spino-cellulaire kératinisant s'enfonce dans un derme, par ailleurs infiltré de petits lymphocytes, alors que de petits nodules leucémiques, peu nombreux, se retrouvent dans le derme non métastatique.

Génévrier et Lorrain signalent autour d'un épithélioma alvéolaire du poumon gauche, une infiltration lymphocytaire retrouvée dans le foie et les ganglions périphériques.

Riol signale une leucémie lymphoïde, associée à une tuberculose pulmonaire excavée et à un cancer gastrique. L'autopsie montra que toutes les couches de l'estomac étaient envahies par l'épithélioma glandulaire, avec par places, dans la couche profonde, de petits infiltrats lymphoïdes. Les ganglions préaortiques présentent une infiltration épithéliomateuse avec d'importants îlots lymphoïdes ; cellules leucémiques et épithéliomateuses coexistent. De même, au niveau de la rate, deux lésions sont juxtaposées : homogénéisation bourrée de lymphocytes avec disparition des follicules de Malpighi et plages métastatiques de taille variable, dont une grosse hémorragique en son centre. Les autres organes non métastatiques sont porteurs d'infiltrats leucémiques.

Dans le cas de Schreiner et Wehr, des adénopathies médiastinales leucémiques d'une lymphose s'associaient à un épithélioma bronchique.

3. L'*association lésionnelle* existe dans d'autres cas.

Dans le cas de Marischler, un hypernéphrome avait donné des métastases au foie, aux poumons, au rachis, alors que l'on notait une hyperplasie lymphoïde leucémique de la rate, des ganglions mésentériques, rétro-péritonéaux, axillaires, sus-maxillaires et inguinaux, puis s'est illustrée l'association lésionnelle avec atteinte leucémique et épithéliomateuse d'organes différents.

Au total, nous retrouvons les diverses figures d'intrication lésionnelle avec développement du foyer cancéreux sur un archéostroma leucémique, donc porteur d'un stroma leucémique ; figures de juxtaposition lésionnelle, où les images épithéliomateuses coexistent, mais sans s'interpénétrer, et où une frontière sépare les deux types de lésion ; figures d'association lésionnelle, sur un même organisme, mais au niveau de parenchymes différents, certains tissus étant leucémiques et d'autres épithéliomateux ; figures enfin de métastases intriquées, additionnées, mixtes, sur lesquelles nous avons plus haut insisté. Certes, l'étude de ces modalités anatomopathologiques devrait nous permettre de ranger les observations, dans l'un des deux cadres que nous avons tracés. Mais il faut reconnaître que, dans les observations retenues à ce chapitre, certaines divergences et constatations contradictoires, parfois ne nous ont pas permis de le faire.

H. — Thérapeutique.

Elle est ici, ce qu'elle était dans les cas de leucémie précesive et seconde. La notion de gravité particulière de certains cas d'association, est amplement compensée, dans ce que nous avons dit plus haut, par l'existence dans un très grand nombre de cas, de la plus parfaite indifférence évolutive des deux affections l'une pour l'autre et de l'indépendance des malignités.

La constatation d'une leucémie au moment du bilan préopératoire d'un épithélioma ne nous semble pas une contre-indication à la chirurgie. Notre cas 7 en est un exemple : au cours du bilan préopératoire d'un épithélioma rectosigmoïdien, on découvre une leucocytose à 39.500 dont 85 % de lymphocytes avec un pourcentage élevé de lymphocytes adultes et de cellules lymphocytaires plus jeunes de morphologie pathologique au sternogramme. Le chirurgien devait constater la présence de nombreux ganglions mésentériques et abdominaux dont aucun ne montra la présence de cellules épithéliomateuses mais qui se présentaient sous forme homogénéisée et leucémique. Les suites opératoires furent simples et un an après le malade est en bon état général, alors que l'hémogramme reste inchangé et subleucémique lymphoïde.

HUITIEME PARTIE

LES FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA SYMBIOSE

Ne dissimulons point notre méconnaissance totale de la définition biologique et étiologique exacte du cancer, et partant des épithéliomas, des leucémies, à plus forte raison de la symbiose des deux.

A la base du carcinome, de la leucose, de leur symbiose, les différents auteurs, à défaut d'une étiologie reconnue, se sont ingéniés à dresser une liste de facteurs déclenchants possibles, dont la longueur serait un test d'ignorance.

Ayant en vue dans ce travail, la seule symbiose de cancer épithélial et de leucémie, nous allons dans les chapitres à venir, dresser une litanie, toute artificielle, parfois sans liens apparents les uns avec les autres, de ces facteurs étiologiques éventuels, mais qui nous auront déblayé le terrain, lors de l'étude pathogénique et nosologique de la symbiose en vue.

Ainsi vont être successivement étudiés : la symbiose épithélioma cutané-lymphose ; les états précancéreux et préleucémiques ; le rôle des radiations ionisantes ; le cancer épithélial expérimental ; le sarcome expérimental ; les leucémies expérimentales et les dégradations possibles de ces trois processus ; le terrain de prédisposition, soit au cancer, soit à la leucémie ; la stroma-réaction des tumeurs malignes ; le problème des métastases.

A. — L'association épithélioma cutané-leucémie lymphoïde.

Pareille association : épithélioma cutané-leucémie lymphoïde, représente la grande dominante de la symbiose cancer épithélial-leucose ; par sa fréquence ; l'âge auquel elle se dévoile ; son évolution clinique ; sa personnalité à l'intérieur de la symbiose étudiée.

C'est l'association la plus « fréquente » des cancers et leucémies ; soit que ce sont les épithéliomas cutanés que l'on rencontre le plus souvent dans la symbiose en général (27 %, 41 cas sur 155) ; soit qu'ils possèdent vis-à-vis de la leucémie lymphoïde en particulier et réciproquement, une attirance certaine (le groupe cancer cutané-lymphose représentant 23 % du même pourcentage : 37 cas sur 155) alors que les leucémies aiguës et myéloïdes ne revendiquent à elles deux, que 4 % de l'association épithélioma-leucose (à côté de 37 épithéliomas cutanés pour 115 leucémies lymphoïdes, il est 2 épithéliomas cutanés dans la leucémie myéloïde et 2 dans la leucémie aiguë).

Pareille symbiose se rencontre avec un pourcentage à peu près identique dans les trois éventualités chronologiques : 12 % dans les cancers préleucémique (14 cas sur 115), 14 % dans les cas inclassables et contemporains (17 cas sur 115) et plus rarement dans le cancer post-lymphosique (2,2 % : 6 cas sur 115).

Elle est le propre de « l'âge » avancé : nous retrouvons un seul cancer de la peau avec lymphose, avant 40 ans ; la plupart concernent des sujets de 65 ans et plus. Il y a un très fort pourcentage de sujets de « sexe » masculin (35 hommes contre seulement 6 femmes).

Le « terrain » cancéreux et la prédisposition apparaissent certains. Il s'agit parfois, d'ailleurs, d'une épithéliomatose cutanée multiple : nous avons retrouvé sur ces 37 cancers cutanés associés à des lymphoses, 4 cas de cancers cutanés multiples dans le même temps ou successifs chez le même sujet et 4 cas d'association de cancer cutané-lymphose, à une autre tumeur maligne (2 sarcomes, 2 épithéliomas dont un de la vessie, un du larynx).

Rappelons que sur les 23 cas, où le « type » du cancer cutané est signalé, on a retrouvé 13 spinocellulaires et 10 basocellulaires ; tel est le propre de l'association épithélioma cutané-lymphose. Sur 2 cas associés avec une leucémie myéloïde (leucose post-cancéreuse), il s'agissait de 2 basocellulaires ; sur les 2 cas associés à une leucémie aiguë (leucémie post-cancéreuse), il s'agissait d'un spino et d'un basocellulaire.

A se remémorer la rareté relative des épithéliomas cutanés en pratique médicale et carcinologie courante ; le mode évolutif si particulier de ces basocellulaires de l'épiderme qui jamais ne se généralisent, soit dans les ganglions, soit dans les viscé-

res et semblent plus participer de la dermatologie que de la cancérologie ; à se rappeler le rôle des agents physiques extérieurs sur leur déterminisme, l'âge avancé auquel carcinomes épidermiques et leucémie lymphoïde surviennent habituellement et la durée souvent prolongée de ces deux affections, de la première surtout ; à se souvenir de la fréquence avec laquelle la leucose lymphoïde atteint l'épiderme avec ses manifestations spécifiques et non spécifiques à ce niveau et avec laquelle s'observent les lymphodermies ; à regarder l'association épithélioma épidermique et lymphose des points de vue de sa fréquence, de son âge de prédilection, du long écart de temps qui sépare parfois les deux affections, du pronostic relativement moins réservé que l'on peut lui reconnaître, il faut bien convenir que la symbiose épithélioma cutané et leucémie lymphoïde représente une personnalité morbide bien caractérisée, nous dirions même étrange, et très particulariste, qui mériterait d'être étudiée à part et devrait être distinguée soigneusement de l'association des autres cancers ou des autres leucémies.

Nous n'irions pas jusqu'à dire qu'elle dénature le vrai visage de la symbiose épithélioma et leucémie en général, qu'elle fausse la statistique et la description.

Nous n'irions pas jusqu'à désirer une description à part de la symbiose leucose-carcinome, qui reste en dehors des épithéliomas cutanés.

Mais nous ne serions pas loin de le penser.

Nous avons joint ici les tableaux de l'association épithélioma cutané-leucose (leucose lymphoïde, aiguë et myéloïde).

A. — LEUCEMIE ANTECEDENTE

Auteurs	Année	a) LYMPHOSE			
		Sexe	Lymphose (ans)	Epithélioma (ans)	Intervalle (années)
Warren et Coll. . . .	1932	M	66	71	5
Scheufler	1933	M	62	67	7
Lawrence et Coll. . .	1959	M	71	(75-76)	4-5
Lawrence et Coll. . .	1959	M	69	72	3
Lawrence et Coll. . .	1959	M	59	65	6
Lawrence et Coll. . .	1959	M	59	63	4

basocellulaire
spino
vessie (épithélioma)

b) LEUCEMIE AIGUË ET LEUCEMIE ANTECEDENTES

Pas de cas signalé.

B. — EPITHELIOMA ANTECEDENT

	a) LYMPHOSE			
	Sexe	Lymphose (ans)	Epithélioma (ans)	Intervalle (années)
Warren et Coll.	M	58	59	1
Schreiner et Coll. . .	M	61	70	9
Pulvertaft	M	66	70	4
Engelbreth-Holm. . .	M	51	66	15
Engelbreth-Holm. . .	F	61	71	10
Engelbreth-Holm. . .	M	72	76	4
Engelbreth-Holm. . .	M	80	82	2
Engelbreth-Holm. . .	M	75	76	1
Delcourt	M	68	73	5
Reiss et Coll.	F	58	59	1
Beresford	M	73	75	2
Beresford	M	56	68	12
Bohrdial et Coll. . .	M	68	69	7
Lawrence et Coll. . .	F	48	56	1

spino
spino
spino

sarcome associé
baso
baso
2 cancers cutanés

baso

b) LEUCÉMIE MYÉLOÏDE

Auteurs	Année	Sexe	Lymphose (ans)	Epithélioma (ans)	Intervalle (années)
Warren et Coll. ...	1932	F	43	54	11
Lawrence et Coll. ...	1959	M	66	67	1

baso
baso

c) LEUCÉMIE AIGÜE

Piney	1957	M	67	67	6 mois
Cornes et Coll. ...	1951	M	61	70	6 ans

spino
baso

C. — CAS INCLASSABLES

Schreiner	1934	M	66	6 mois	baso
Engelbreth	1941	F	69		
Engelbreth	1941	F	83		
Engelbreth	1941	M	56		baso
Gerther	1942	M	74		
Vdebaeck	1947	M	62		
Vdebaeck	1947	M	76	5	spino
Akelrod	1949	M	63		spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	67		spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	76	1	spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	74	2	spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	53		spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	74		spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	62		spino
Beresford et Coll. . .	1952	M	63		spino
Lawrence et Coll. . .	1959	M	50		baso
Lawrence et Coll. . .	1959	M	71		baso

17 cas sur 52 de lymphose.

Leucémie myéloïde et leucémie aiguë : aucun cas signalé.

*
**

Ce que nous venons de dire sur la fréquence de l'association épithélioma viscéral et leucose lymphoïde, que la lymphose précède ou qu'elle soit seconde, ouvre directement le problème des états précancéreux, des états préleucémiques.

B. — Les états précancéreux ; les états préleucémiques.

La leucémie lymphoïde, dans un nombre non négligeable de cas, précède le cancer, soit cutané (5,2 %, 6 cas sur 115 leucémies lymphoïdes — 16 1/2 %, 6 cas sur 37 symbioses cutanées-lymphose), soit viscéral et extra épidermique : rectosigmoïdien, gastrique, laryngé (19 1/2 %, 22 sur 115 cas).

Une telle fréquence, les descriptions si longues des pages ci-dessus, le chapitre précédent consacré tout entier à la symbiose carcinome cutané-lymphose, nous autorisent certes à poser la question de savoir si la leucémie ne serait pas un véritable « *état précancéreux* », valable surtout pour la leucémie lymphoïde et l'épithélioma cutané. La réponse pourrait sembler affirmative et dans une certaine mesure.

En plus des pages précédentes, rappelons simplement deux arguments possibles pour un tel concept.

L'un est d'ordre statistique. Les épithéliomas semblent plus fréquents, toutes choses étant égales d'ailleurs, dans une population leucémique, que dans une population normale. Rappelons les chiffres de Lawrence et Donald, de Gunz, que nous avons signalés dans notre IV^e partie (pages 35 et 36).

L'autre est d'ordre anatomique : la fréquence des états précancéreux sur l'épiderme, le rôle des radiolucites, le tropisme certain de la leucémie lymphoïde stigmatisé par la fréquence relative de lymphodermies. Rappelons le cas précis de Scheüffler, qui observa un épithélioma cutané développé sur une leucémie vieille de 7 ans.

L'expression de « leucémie carcinogène », de leucocarcinome, est très évocatrice de pareil concept.

*
**

A l'inverse de la précédente proposition, le *cancer épithélial* peut-il être considéré comme un *agent étiologique de leucémie* ?

Les nombreuses pages plus haut écrites, semblent s'inscrire à l'actif de cette assertion et la rendre vraisemblable. Il semble dorénavant que le chapitre de l'étiologie clinique des leucémies, auquel tant de processus morbides ont été jusque-là inscrits par les auteurs médicaux, devra s'enrichir dorénavant d'un facteur supplémentaire et nouveau : les épithéliomas cutanés et viscéraux.

Nous retrouvons cette question plus loin, à la partie pathogénique de notre thèse ; elle y sera amplement développée.

L'expression de « carcinome leucémigène », de carcino-leucémie, est elle-même très significative de pareille pensée.

Lawrence et Donald en 1959 parlent, à propos des deux éventualités de leucémies précarcinomateuses et de carcinomes pré-leucémiques, d'une véritable transformation du terrain, d'une acquisition de « susceptibilité », à une malignité seconde.

Inscrivons maintenant dans la liste des facteurs étiologiques cliniques de notre symbiose étendue, le rôle des radiations ionisantes.

C. — Le rôle des radiations ionisantes.

Sans parler de l'origine radioactive soutenue à propos de certains épithéliomas pulmonaires dits du Schneeberg ou de Joachimstal, on connaît les épithéliomas cutanés des rayons X, des radiologistes, du radium, spinocellulaires habituellement, survenant après une phase extrêmement lente de maturation, de plusieurs dizaines d'années parfois, de radiodermite et épidermite chronique. Est-il besoin de signaler également certains épithéliomas thyroïdiens de l'enfant, survenant 3 à 15 ans après une irradiation thymique (certaines statistiques montrant, chez les porteurs de carcinomes thyroïdiens, 20 % d'enfants ayant subi pareille thérapeutique) ; les sarcomes ostéogéniques après irradiation osseuse ; les épithéliomas spinocellulaires du nasopharynx, après irradiation d'adénites cervicales tuberculeuses.

Le même rôle des radiations ionisantes a été soutenu dans le déterminisme de leucémies, qu'elles soient aiguës, paramyéloblastiques ou myéloïdes chroniques. Là encore, n'oublions pas la leucémie des rayons X et des radiologistes ; la phase de latence qui oscille de 3 à 10 ans et l'ignorance où nous restons actuellement du seuil leucémique de rayonnement.

La lecture de pareils énoncés rapproche déjà en notre esprit, à bien des points de vue, épithéliomas et leucémies.

Pareils énoncés ne pourraient-ils pas également s'appliquer à la symbiose cancer épithélial et leucose ? Le traitement par radiations ionisantes (radiothérapie, application de radium, emploi d'isotopes radioactifs) ne pourrait-il pas, en certains cas, être incriminé. Ne serait-ce pas au contraire leur action bénéfique qui, en augmentant la survie clinique de la maladie première, permettrait alors à l'affection seconde d'apparaître.

Nous avons dit plus haut qu'un certain nombre d'observations cliniques, soit de leucémies, soit de carcinomes précessifs, traités par les radiations ionisantes, s'étaient respectivement compliqués de l'affection seconde soit épithéliomateuse, soit leucémique.

Peut-on incriminer l'agent thérapeutique ? Ces observations ne sont d'abord pas très nombreuses. Le traitement est-il toujours cité dans le protocole ? La survenue de l'affection seconde, bien souvent, s'est produite après un temps, une latence beaucoup trop brefs, et qui ne rappelle en rien la très longue durée de maturation admise (3 à 15 ans) pour le développement des radio-leucémies et des radio-épithéliomas. La plupart des cas sont survenus sans irradiation préalable.

Aussi, loin de rechercher dans les traitements des radiations une origine soutenable de la symbiose étudiée dans notre travail, soulevons-nous simplement l'hypothèse d'une classe spéciale d'affections, rentrant dans le cadre, les « *leuco-radio-carcinomes* » et les « *carcino-radio-leucémies* ».

*
**

Certains travaux expérimentaux, ayant trait au sarcome, au cancer, aux leucémies reproduits chez l'animal et à leurs différentes dégradations (ou sublimations), vont maintenant nous retenir brièvement. Ils sont d'intérêt, à notre sens, au plus haut chef.

D. — Le sarcome expérimental et ses dégradations.

On sait que le « sarcome des poules de Rous » a été très étudié. Tout en présentant une spécificité d'espèce, il peut être injecté à d'autres espèces, soit par injection à de jeunes sujets, soit après passages répétés sur races semi-résistantes. Ses manifestations

pathologiques peuvent varier suivant le terrain (sarcomes, fibrosarcomes). Après passage sur la chambre antérieure de l'œil des mammifères, s'il est réinjecté au poulet, il peut entraîner des tumeurs périostées. Maintenu chez le canard, il entraîne, chez celui-ci, des *ostéosarcomes* et des *leucémies*.

A partir du « sarcome 37 de la souris », Moloney, en 1960, a préparé un extrait acellulaire, qui, incapable d'entraîner la formation de sarcome par inoculation, provoque chez la souris et chez le rat, une leucémie lymphoïde, d'incidence variable avec les lignées en cause.

En 1957, Charlotte Friend, cherchant à obtenir la transmission acellulaire du « sarcome d'Ehrlich », obtint chez des souris une splénomégalie. A partir de cette splénomégalie, un filtrat fut obtenu, qui permettait d'obtenir une maladie associant splénomégalie, hépatomégalie et aspect cellulaire d'une leucémie monoblastique.

Un filtrat préparé à partir du sarcome ascitique, injecté à des souris nouveau-nées, a provoqué de 37 à 67 % de leucémies myéloïdes (Graffi, Fey et Bielka), le plus souvent avec chlorome.

On voit donc, par ce bref rappelé historique que nous n'avons pas voulu pousser plus loin, qu'un même sarcome primitif de l'animal peut, après passages en série, injection à des espèces différentes, modification expérimentale, réaliser une véritable dégradation (ou sublimation) de sa spécificité pathologique et donner naissance, soit à des ostéosarcomes, soit à des leucémies type lymphoïde, monoblastique, myéloïde.

Nous retrouvons de tels cas à propos des leuco-sarcomatoses.

*
**

Voyons si pareilles dégradations peuvent se rencontrer dans le cancer expérimental.

E. — Le cancer expérimental et ses dégradations.

Les tumeurs et hémopathies spontanément observées, expérimentalement réalisées ou modifiées chez l'animal, diffèrent sensiblement des mêmes affections malignes observées chez l'homme, et il est illégitime de les ranger, comme nous le faisons, d'une façon doctrinaire et quelque peu artificielle mais qui correspond en notre esprit aux classifications utilisées pour notre travail. Après avoir étudié les sarcomes expérimentaux,

continuons donc notre propos, de façon un peu arbitraire, sur l'étude de la cancérogénèse par le « goudron », et montrons les diverses affections malignes que l'on peut en obtenir selon les diverses voies d'introduction. Ce point est capital, selon l'application du goudron in situ ou dans la moelle osseuse.

Les promoteurs des études expérimentales sur la cancérogénèse par le goudron furent Yamagiwa et Itchikawa, qui, en 1915, virent se développer chez trois lapins, sur l'oreille soumise à des applications répétées de goudron, des tumeurs cancéroïdes spinocellulaires.

Plus tard, le goudron fut appliqué par divers expérimentateurs sur de nombreux viscères, dont il provoque parfois la cancérisation. C'est ainsi que purent être déclenchés des épithéliomas de l'estomac, par Ménétrier ; respiratoires, par Mercier et Gosselin ; de l'utérus, par Teutschlander ; de la vessie, Par Maisin et Picard. Lacassagne et Monod obtinrent des sarcomes du testicule.

Ce sont là épithéliomas cutanés et viscéraux, sarcomes viscéraux, obtenus sur place par l'administration de goudron. Le même agent, en injection intramédullaire, engendre par contre leucémie et polyglobulie.

Jean Bernard a consacré sa thèse inaugurale et classique à cette brillante réalisation.

Ces expériences de Jean Bernard, furent pratiquées sur le rat blanc. L'apparition des troubles n'est pas immédiate, mais l'évolution devient autonome après l'arrêt d'injections répétées de petites doses. Ces troubles consistent en modifications des hématies, avec polyglobulie brusque au 30^e jour, dans 65 % des cas, en perturbations leucocytaires, plus tardives, avec leucocytose atteignant 100 000, soit à polynucléaires, soit à type de leucoblastose ou myélocytose ; enfin surtout en désordres médullaires, précoces et fréquents, entraînant une extension systématisée à toute la moelle, qui devient riche en éléments cellulaires, avec prépondérance érythroblastique ou leucoblastique. Il se crée ainsi une maladie d'organe, plus même de tissu et de système. Par ailleurs, l'auteur signalait l'intégrité des ganglions, du foie, des viscères, et des altérations inconstantes et discrètes de la rate, à type d'inflammation subaiguë et plus rarement d'infiltration érythroblastique ou leucoblastique.

Enfin les manifestations cutanées n'étaient pas rares, avec prolifération de papillomes cornés du nez et végétations papillomateuses des oreilles et de la queue.

Jean Bernard insistait sur diverses formes anatomocliniques obtenues : forme érythroleucémique, le plus souvent, variété polyglobulique érythroblastique et leucocytosique, formes rares leucocytaires pures ou leucémies subaiguës, aiguës et chroniques, parfois même curables.

Ces affections se rapprochent des leucémies humaines, par l'augmentation considérable des éléments figurés du sang, par la présence de formes anormales dans le sang, par les lésions médullaires hyperplasiques et systématisées ; mais elles s'en écartent par l'intégrité des viscères et la fréquence des formes associées érythroleucocytaires.

Au total nous venons de voir que dans ces expériences du cancer provoqué par le goudron, importe surtout le mode d'application de la substance chimique ; que la cancérisation épithéliale (peau, estomac, poumons, utérus, vessie) ou conjonctive (testicule), que la « leucémisation », sont des cancérogénèses et des leucogénèses sur place, locales, au point d'application de la substance chimique cancérigène ; que les leucémies déclenchées par les injections intramédullaires de la substance, sont voisines mais différent des leucémies humaines (et des carcino-leucémies) par leurs caractères incomplets, associés et mixtes, approchés, qu'elles donnent en tout et pour tout, des altérations fondamentales médullaires et sanguines mais avec intégrité viscérale.

Ce chapitre, consacré au cancer expérimental, nous montre donc que le goudron donne essentiellement, en application cutanée, un véritable épithélioma kératinisant de l'épiderme, véritable épithélioma expérimental. Mais nous voyons aussi, qu'en injection intramédullaire il engendre de véritables leucémies.

Le rappel de nos cas humains nous arrive immédiatement à l'esprit, mais il reste en retrait manifeste.

Il est donc temps d'en arriver aux leucémies des animaux.

F. — Les leucémies expérimentales. Leur dégradation en sarcomes et épithéliomas.

Le virus de « la leucémie érythroblastique des poules » a été mis en évidence, dès 1908, par Elbermann et Bang. En 1933, Oberling et Guérin, étudiant le même virus transmissible, ont montré que l'inoculation de tels produits leucémigènes dans le

muscle pectoral produit la formation de nodules sarcomateux dans 1 cas sur 3.

Parfois même, on note alors, à l'autopsie de l'animal, une sarcomatose généralisée, dont tous les nodules, aussi bien dans le foyer cancéreux primitif que dans les métastases, sont infiltrés de leucocytes éosinophiles et qui coïncide avec une métaplasie myéloïde du tissu graisseux, avec production d'une moelle hétérotopique riche en hémocytoblastes.

L'apparition de tumeurs isolées sarcomateuses marche de pair avec des modifications importantes du type leucémique, se traduisant par une réaction hémocytoblastique et myéloïde éosinophile.

Ces tumeurs ont, le plus souvent, la structure des sarcomes fusocellulaires fibroblastiques ou myxoïdes ; mais ils rappellent parfois, par leur richesse en collagène, certains fibrosarcomes ou fibromes envahissants, observés en pathologie humaine.

Mais il y a plus. Chez deux animaux, des tumeurs à type d'épithélioma spinocellulaire se sont développées au contact des masses sarcomateuses. L'une a pris naissance dans l'épiderme situé au contact du sarcome, l'autre s'est développée aux dépens d'un kyste épidermique vraisemblablement traumatique inclus dans la masse sarcomateuse. Les images observées ressemblent de très près à certains épithéliosarcomes de la pathologie humaine.

La rareté de tels épithéliomas spontanés chez la poule, l'apparition contiguë des lésions amènent à admettre une étiologie unique, ici virale.

Oberling et Guérin insistent sur la lenteur relativement très importante d'évolution de leurs deux cas, dépassant 120 jours. Ils concluent sur la labilité du cyto-tropisme du virus par eux étudié.

Dans l'ensemble, Oberling et Guérin réussirent à reproduire 14 tumeurs, aux points d'inoculation des prélèvements leucémiques, 11 étaient des sarcomes (dont deux combinés avec des épithéliomas malpighiens spinocellulaires) et 3, des granulomes d'un type particulier, dont l'un d'aspect myélomateux, l'autre de structure plus polymorphe rappelant certaines images d'une myosis fongoïde.

Les épithéliomas exigent la plus longue durée de maturation (4 mois) et encore ne sont-ils alors que peu développés. Cette longue évolution explique leur rareté.

Les modifications du cytotropisme seraient en rapport avec des modifications de la virulence de l'agent leucémique, et la formation de cancers isolés correspondrait à une atténuation de cette virulence.

En 1951, Gross réussit, pour la première fois, à transmettre une leucémie de souris, par un matériel acellulaire. 50 % des souris C 3 H inoculées dans les 16 premières heures de leur vie avec un filtrat de tissu de souris A KR spontanément leucémiques devinrent leucémiques entre 8 et 11 mois. La maladie obtenue par Gross ressemblait de très près à la maladie spontanée ; mais sa longue

période de latence la distinguait d'une simple greffe. On pouvait éliminer cette hypothèse, puisque les cellules leucémiques des souris C 3H atteintes étaient greffables à des C 3H, mais non à des AKR. D'autre part, l'incidence spontanée très faible des leucémies chez les souris C 3H (0,5 %) permettait d'éliminer une coïncidence. Cette expérience a mis en lumière le rôle d'un virus, à l'origine des leucémies spontanées des souris AKR. Cette expérience a été reproduite par de nombreux auteurs, en utilisant des souches différentes. Par passages successifs, la virulence de l'agent a pu être exacerbée et l'on possède une souche activée, qui déclenche la maladie en quelques semaines, chez la plupart des receveurs. Mais Gross a obtenu aussi, en plus des leucémies, chez certains sujets, des tumeurs parotidiennes, des carcinomes mammaires, et moins souvent, des sarcomes sous-cutanés. Ces études sur le « virus du polyome » ont été saluées par tous les auteurs comme d'un intérêt dogmatique considérable.

Ainsi, l'ensemble de ces expériences semble apporter la preuve qu'un agent identique pourrait entraîner dans les races animales la formation de leucémies, de sarcome et, exceptionnellement il est vrai, d'épithéliomas.

Deux alternatives à notre optique se présentent :

D'une part, il semble qu'avec le virus de la leucémie des poules puisse être obtenu chez l'animal, après maturation et dégradations successives, l'apparition d'authentiques cancers épithéliaux : spino-cellulaires (Oberling et Guérin) ; parotidiens et mammaires (Gross, virus du polyome).

D'autre part, la substance cancérogène qu'est le goudron déclenche, en application locale, des carcinomes cutanés et même viscéraux ; en injections intramédullaires, des leucémies de types variés et polymorphes.

De tels faits ne s'accordent-ils pas exactement, presque sur mesure, avec nos cas et de leucémie pré-épithéliomateuse et de leucémies post-carcinomateuses, avec la réserve que pour ces dernières l'étape des métastases intramédullaires semblerait obligatoire.

Nous devons souligner que, si le rôle des virus est incertain, rien n'indique absolument que dans les cas ci-dessus il soit nécessaire ou suffisant ; l'influence de la spécificité génétique constitutionnelle ; les facteurs hormonaux, comme l'hyperœstrogénie, sont susceptibles de jouer un rôle très important dans l'incidence de la fréquence des leucémies produites.

Le terrain de prédisposition individuelle pourrait alors jouer son rôle.

Ainsi, au terme de cette étude apparaît la notion d'un terrain possible de prédisposition aux affections malignes, notion certes embuée d'hypothèse, mais dont l'importance ne doit en aucun cas être sous-estimée.

Le rôle du virus serait « oncologique » et résiderait dans le fait qu'il libérerait un processus génétique, en conférant à une cellule normale de l'organisme le pouvoir de se transformer en cellule tumorale (cellule épithéliale ou conjonctive).

Le terrain de prédisposition à la maladie cancéreuse ou leucémique serait-il donc une réalité ? Les auteurs répugnent à l'admettre ; mais de nombreuses observations semblent, à ce titre, significatives.

Sans parler des épithéliomas doubles de l'homme, rappelons le cas cité par J. Bernard en 1964.

Dans ce cas (cité en 1964, mais non publié à notre sens, si explicite pour ce qui nous intéresse ici), chez la même malade, on vit apparaître successivement un cancer du col utérin, guéri par la chirurgie et les radiations ; puis une leucémie myéloïde chronique améliorée par la chimiothérapie ; puis un cancer du rein avec métastases pulmonaires, heureusement influencées par la néphrectomie ; enfin la transformation myéloblastique terminale de la leucémie myéloïde chronique.

Waitz, Mayer et Mayer, en 1964, ont suivi pendant 11 ans un malade porteur d'un syndrome de lymphose aleucémique chronique, avec pancytopénie myéloïde progressive de la moelle osseuse, et infiltration lymphoïde médullaire diminuant peu à peu d'importance ; à la 11^e année d'évolution, ils assistent à une régression très importante de l'aplasie myéloïde médullaire et de la pancytopénie myéloïde sanguine, qui précéda d'un an le décès : à l'autopsie devaient être mis en évidence deux épithéliomas, l'un bronchique, l'autre gastrique.

Dans ces cas, il s'agit en somme et après ample réflexion de notre part, d'une simple succession de deux processus morbides malins, évoluant l'un à la suite de l'autre, en paraissant s'ignorer mutuellement semble-t-il ; sans addition aucune de leur malignité, ainsi que nous l'avons déjà dit plus haut de façon générale, alors qu'ils semblaient même présenter un taux de gra-

vité évolutive et de malignité moindre que chaque type lésionnel pris isolément dans sa forme habituelle.

Le rôle d'un terrain particulier, favorable à l'éclosion des néoplasies malignes, mais par ailleurs résistant partiellement à leur développement, pourrait-il être envisagé ? Il ne peut certainement pas être écarté de façon certaine.

L'étude de la carcinogénèse expérimentale de l'animal par des injections de matériel extrait de tumeurs humaines a entraîné les expérimentateurs à se demander si la transformation carcinogène produite par le virus serait bien spécifique et si l'invasion d'une cellule par de très nombreux virus non habituellement cancérigènes ne pourrait induire des transformations malignes, à condition que cette invasion se fasse dans des « conditions favorables » qui restent à définir et qui représenteraient les véritables conditions spécifiques de la carcinogénèse virale. Là encore, l'idée d'un terrain réceptif ne se fait-il pas jour ?

*
**

Quant aux « études génétiques », animales et de l'homme, elles apportent leur contribution à la définition de ce terrain de prédisposition cancéreux, en distinguant les tumeurs dont la fréquence est liée à un seul « gène » ou à un petit système de « gènes » et celles dont la fréquence est liée à l'équilibre génétique.

Parmi les premières, pour s'en tenir à la pathologie humaine, les rétinoblastomes de l'enfant seraient dus à la présence d'un gène dominant, mais dont la faible pénétrance (15 %) expliquerait le nombre important de porteurs sains.

D'autres affections à transmission mendélienne dominante seraient, si l'on veut, de véritables états précancéreux, si l'on considère le nombre important de proliférations tumorales qui se développent sur elles : citons le xeroderma pigmentosum, la polypose intestinale diffuse, la neurofibromatose de Recklinghausen, la maladie exostosante.

Enfin, l'action des gènes déterminant les phénotypes érythrocytaires et les groupes sanguins, semblerait influencer aussi le développement de cancers (antropyloriques dans le groupe A, antéhypophysaires dans le groupe O.

Tous ces faits sont encore à l'étude et bien fragmentaires ; mais ils imposent la notion d'une prédisposition génétique, liée à un seul gène ou à un petit système de gènes.

D'autres tumeurs, par contre, sembleraient liées à « l'équilibre génétique » dans son ensemble : les études statistiques chez les jumeaux vrais et dizygotes mettent en évidence le rôle des systèmes polygéniques et de la constitution génétique dans son ensemble ; la concordance du type des cancers chez les jumeaux monozygotes ayant eu un cancer est de 95 %, alors qu'elle tombe à 58 % si l'on considère les jumeaux dizygotes.

Steinberg a de même montré une corrélation étroite entre le taux d'apparition des leucémies et celui de la consanguinité.

Dans le cadre des tumeurs animales étudiées de façon expérimentale, le rôle génétique est des plus nets ; car telles tumeurs apparaissent dans une race pure donnée et en sont transmissibles qu'à certaines autres races, à l'exclusion de lignées différentes.

Enfin il faut tenir compte aussi des études de « génétique somatique », encore mal connue, avec modifications somatiques du matériel génétique. Par exemple, la délétion partielle d'un des chromosomes de la paire 21 dans la leucémie myéloïde chronique apparaîtrait comme une anomalie de génétique somatique, spécifique d'une prolifération tumorale.

Aussi peut-on conclure avec Mathé, qu'il est des cancers rares dépendant d'un seul gène ou d'un petit nombre de gènes, et que la susceptibilité aux cancers les plus répandus paraît être un caractère génétique quantitatif dépendant de systèmes polygéniques complexes ; il faut encore ajouter les incertitudes quant au rôle général de la génétique somatique, qui semble très important tout en restant mal connu.

Ainsi les cancers multiples frappant un même individu, soit cancers du même tissu, soit cancers de tissus et d'organes différents, pourraient être le fait d'une initiation cancéreuse simultanée ou de promotion à des intervalles différents.

*
**

Dans le cadre de l'association leucémie et épithélioma, le rôle d'un « terrain » particulier peut donc être évoqué à la lumière des faits précis, que nous venons d'exposer.

On peut discuter de l'« identité » vraie du terrain propre aux deux affections, ou d'une simple « communauté » ou « parenté » ; voire, d'une « dégradation » de ce terrain déjà particulier, qui deviendrait apte à permettre le développement d'une seconde affection maligne, soit néoplasique, soit leucémique.

Cette hypothèse de la parenté du terrain des leucémies et des épithéliomas ou celle de la dégradation du terrain, avec ce que ces termes gardent d'hypothétique et d'imprécis, doit-elle être retenue ?

Nous le pensons, et nous nous proposons maintenant d'étudier la stroma-réaction des tumeurs malignes, qui est une manifestation des réactions de l'hôte à l'égard de la tumeur. R.Y. Kawetski n'a-t-il pas soutenu que la réaction de l'hôte envers la tumeur maligne consiste moins en la production d'anticorps, qu'en réactions cellulaires non spécifiques, qui intéressent tout le tissu conjonctif ?

G. — La stroma réaction des tumeurs malignes.

On sait que le « stroma » d'un cancer donné, que celui-ci soit épithélioma ou sarcome, est représenté par un tissu conjonctif qui sépare le parenchyme cancéreux lui-même (agglomérat de cellules cancéreuses épithéliales ou conjonctives) et qui n'a pas acquis les attributs histomorphologiques de la malignité.

Si les discussions persistent encore : sur le comportement du tissu conjonctif de l'hôte et de l'organe envahi devant le cancer extensif ; sur la bénignité ou la malignité de ce stroma ; sur la détection de ce dernier, facile dans les tumeurs épithéliales, difficile dans les sarcomes ; la réalité de ce stroma lui-même est acceptée par tous les auteurs. Mais la nature biologique (le qualificatif supprime ce que le mot aurait de trop finaliste et même philosophique) de la « stroma-réaction » est diversement envisagée par les auteurs, deux grandes théories s'affrontent à ce sujet.

L'une, entre autres, soutenue par Rubens-Duval, veut que les réactions du tissu envahi soient l'expression d'une défense de l'organisme contre le cancer, d'un essai d'arrêt de l'invasion néoplasique. L'autre, notamment de Woglom, reprise et appuyée sur de multiples travaux par Pierre Masson, voit en la stroma-

réaction et en l'organisation du stroma cancéreux (néostroma) un support conjonctivo-vasculaire servant au développement des cellules cancéreuses. Le mésenchyme, comme le dit Masson, « après avoir été envahi par les cellules néoplasiques, réagit, puis subit la loi du conquérant et le sert ».

Au point de vue évolutif, les réactions du conjonctif règnent en marge de la tumeur, dans la zone d'invasion. Elles peuvent suivre, accompagner ou précéder les avant-gardes cancéreuses et réaliser ainsi une stroma-réaction dite tardive, synchrone ou précoce. Le tout aboutit à la destruction du tissu conjonctif antécédent (paléostroma et archéostroma) et de ses éléments spécialisés (muscles, nerfs, glandes), et à son remplacement par un tissu fibreux, plus ou moins riche en vaisseaux, dans les interstices duquel sont installées les cellules cancéreuses (néostroma).

Telle est la stroma-réaction. Comment se présente le « stroma » du cancer ?

L'analyse des éléments du stroma permet de décrire la substance fondamentale, les vaisseaux et enfin les cellules. Si les deux premiers constituants ne nous retiendront pas, nous nous devons ici d'insister sur la réaction cellulaire du stroma.

Elle est souvent univoque, ce qui permet de distinguer plusieurs types. Parfois elle prend les caractères d'une inflammation aiguë, avec abondance de polynucléaires neutrophiles en nappes, de couronnes de polynucléaires périnéoplasiques ou de thèques intra-tumoraux ; ce type de réaction s'observe aussi bien dans les tumeurs ulcérées, que dans les tumeurs profondes restées à l'abri de toute infection. La présence de polynucléaires éosinophiles est particulièrement fréquente, et parfois ce sont ces cellules exclusivement qui s'infiltrant en îlots ou en traînées entre les boyaux néoplasiques. Le plus souvent, les phénomènes réactionnels offrent les caractères d'une inflammation subaiguë à type lympho-plasmocytaire. Il n'est pas rare de voir alors les travées néoplasiques entourées d'une gange lymphoïde, homogène et massive, ou bien disposée en groupements nodulaires formant de véritables néoganglions lymphatiques parfois avec centres germinatifs distincts.

Nous voulons insister, ici, sur cette « néogénèse » de points, de nodules lymphoïdes, de véritables ganglions lymphatiques

avec centres clairs, décrite par de nombreux auteurs et rencontrée si souvent en pratique histopathologique dans les cancers épithéliaux. L'interprétation en concerne directement notre travail.

*
**

Deux faits concernant ce stroma vont retenir notore attention, car ils sont en relation avec notre thèse : un problème d'histogénèse qui est celui de la nature hématopoïétique possible des cellules du stroma ; ensuite, la question de la cancérisation de ce stroma.

Le problème de l'« histogénèse » d'une telle stroma-réaction, de la modification des substances fondamentales, mais surtout du mécanisme interne d'apparition des éléments cellulaires, est encore discuté. Diverses hypothèses ont été soulevées.

La plus simple voudrait expliquer la stroma-réaction cellulaire, par des phénomènes d'« infection microbienne » de certains cancers, ulcérés, surinfectés, dont l'amélioration clinique par les antibiotiques qui soulagent les douleurs et réduisent le volume, sont parfois des faits précis. Pareille interprétation serait peut-être valable pour certaines stroma-réactions à type d'inflammation aiguë à polynucléaires ou abcédées ; mais un tel type réactionnel peut être rencontré essentiellement dans des foyers cancéreux aseptiques et cette théorie ne saurait à elle seule être exclusive.

La nature « allergique » de la stroma-réaction a été invoquée, surtout lorsqu'elle serait à polynucléaires éosinophiles, et s'accompagnerait parfois d'une éosinophilie sanguine générale concomitante ; il s'agirait d'une réaction de sensibilisation de l'hôte, aux protéines néoplasiques.

Les nécroses aseptiques tumorales pourraient ainsi entraîner une réaction aux substances de désintégration de la tumeur, qui revêtirait alors assez volontiers l'aspect de granulome à corps étranger, ayant une visée de résorption des parties mortifiées, avec afflux de lymphocytes, de polynucléaires, souvent éosinophiles, de cellules géantes surtout.

D'autres auteurs ont proposé d'admettre une origine « toxique » à la réaction cellulaire du stroma, réaction alors déclenchée par la production de toxines propres aux cellules cancé-

reuses. Par un détour, cette thèse rencontrerait précisément la nôtre.

Nous posons en effet la question de la nature et origine « hématopoïétique » possible des cellules du stroma cancéreux en quelques cas. Deux explications peuvent en effet être apportées.

Ou bien ces cellules auraient une origine hématologique, médullaire ou ganglionnaire. Ces lymphocytes, ces polynucléaires du stroma, viendraient alors depuis la moelle hématopoïétique et les ganglions par la voie vasculaire remplir sur place leur rôle d'agents généraux de « police » de la résorption et de la phagocytose des éléments nécrosés de la tumeur.

Pourquoi ne pas admettre que ce serait le système réticulo-endothélial local, voisin du cancer, qui donnerait naissance aux cellules de la stroma-réaction ; il s'agirait alors d'une origine locale, autochtone, identique autour du cancer à ces sortes de reviviscence des facultés hématopoïétiques que l'on trouve chez l'embryon au sein des îlots de Wolf et Pander. Pareille théorie de l'origine hématopoïétique locale sur place des cellules du stroma cancéreux est assez séduisante : n'oublions pas que le stroma cancéreux ne renferme pas de lymphatiques, comme l'ont montré les expériences de Regaud et Barjon. La néogénèse autochtone du tissu lymphoïde n'en devient que plus vraisemblable.

Un degré de plus et l'on pourrait admettre que cette stroma-réaction, d'hématopoïétique deviendrait « leucémique » ; l'origine initiale de la leucémie des carcinomes serait locale et se situerait au niveau du stroma cancéreux, aussi bien d'ailleurs dans le foyer primitif, que dans les tissus hématopoïétiques envahis par les métastases : médullaires, ganglionnaires, spléniques. Le problème est d'importance. Laissons-le en suspens. Ce ne serait pas à sa vraie place que nous en discuterions. Nous le retrouverons bientôt à la pathogénie.

« La cancérisation » du stroma va maintenant retenir notre attention.

Une fois organisé, le stroma cancéreux inerte, forme de trousseaux fibreux enchevêtrés, pauvre en cellules fixes, parcouru de vaisseaux antécédents et de quelques néo-vaisseaux. Il peut être modifié par les radiations ionisantes et les agents alkylants.

D'autres fois, le stroma, adaptif, va collaborer avec les cellules cancéreuses à la formation de structures organoïdes.

Exceptionnellement enfin, on a pu voir le stroma se cancériser, et par cette voie passent les épithéliosarcomes. En particulier, Ehrlich et Apolant ont décrit la transformation en épithéliosarcome, d'une néoplasie maligne épithéliale, greffée en série chez la souris, par sarcomatisation du stroma ; le sarcome, ensuite, supplante et étouffe l'épithélioma, pour subsister solitaire. Si l'on admet cette cancérisation sur stroma des épithéliomas, pourquoi ne pas admettre la transformation leucémique de la stroma-réaction hématopoïétique ? Par la même voie, il serait ainsi rendu compte de la possibilité des épithéliosarcomes et des carcinoleucémies. Rappelons à ce propos que les études de cancérologie expérimentale semblent appuyer fortement ces hypothèses, que nous retrouverons plus loin, au cours de l'étude pathogénique.

L'existence de la stroma-réaction au foyer cancéreux initial, comme au niveau de l'extension ganglionnaire régionale et à la généralisation métastatique, ouvrirait alors la porte à une idée féconde de stroma-réaction hématopoïétique d'abord et leucémique après, laquelle se généraliserait en même temps que l'épithélioma. La présence de cette stroma-réaction à l'avant-garde, antécédente et à « distance » du parenchyme cancéreux, si elle est possible, représenterait un autre mode explicatif des carcinoleucémies : nous reviendrons dans le chapitre suivant sur ces positions, qui nous semblent dignes d'intérêt

Ce fait nous amène à l'étude des métastases, que nous envisagerons brièvement.

1. — Les métastases.

Nous n'avons aucunement l'intention de décrire les métastases cancéreuses, mais simplement de les évoquer, en ce qu'elles ont trait aux carcinoleucémies.

A se rappeler le nombre relativement important de leucémies qui sont apparues avec les flambées métastatiques terminales des épithéliomas, alors même que la tumeur épithéliale primitive avait pu être extirpée depuis longtemps, l'esprit ne peut qu'être naturellement conduit à concéder un rôle aux métastases dans le déclenchement de la leucémie du carcinome. D'autres cas ne pourraient-ils pas correspondre à ce que l'on appelle

les métastases d'emblée, qui restent longtemps quiescentes et latentes, avant de refaire parler d'elles ?

Les expériences de Jean Bernard sur les polyglobulies et leucémies provoquées par des injections intramédullaires de goudron, ont été rappelées plus haut. Peut-on admettre, en parallèle, les réactions de la moelle osseuse aux sécrétions des cellules cancéreuses métastatiques ?

L'étude de la moelle osseuse dans ces cas de métastases médullaires des épithéliomas serait significative.

La recherche des métastases et cellules cancéreuses dans la moelle est loin d'être aisée. Elles se reconnaissent assez bien à de petits amas de 6 à 20 éléments, en « bancs de poisson », souvent entourés d'une couronne d'érythroblastes.

Leur découverte est souvent rendue encore plus délicate par leur quiescence, car les cellules alors se « banalisent » (Marchal et Mallet).

Aussi la fréquence des métastases médullaires décelables par la ponction biopsie de moelle, est-elle diversement estimée et varie-t-elle selon les auteurs et le type de cancer. Marchal et Mallet retiennent le chiffre de 25 % de ponctions positives, avec pourcentage plus important dans les cancers ostéotropes ; Ludin note 31 % de ponctions positives ; Hyman, les 2/3 ; alors que Rohr et Hegglin retrouvent des cellules cancéreuses dans 10 ponctions médullaires sur 74, et Hoger dans 7 % de ses cas.

Quant à l'aspect de la moelle elle-même, il a été étudié par de très nombreux auteurs. Le plus commun est un syndrome dit d'« irritation maligne » avec hyperplasie, à tel point qu'un médullogramme de ce type au cours d'une pyrexie isolée, par exemple, peut orienter vers la recherche d'un cancer ; l'association dans ce cadre de l'érythroblastose, de la plasmocytose, est admise par tous. D'autres fois, la moelle est hypoplasique ou aplasique, ce sont les cas de « moelle bloquée » de Marchal et Duhamel souvent associée avec une métaplasie myéloïde du foie et de la rate. Ces divers aspects seraient à mettre sur le compte, soit de lésions survenant autour des cellules cancéreuses métastatiques, réactions périnéoplasiques ; soit de réactions à distance et dites alors paranéoplasiques. Nous reviendront sur ce point important.

En conclusion nous voudrions demander, à la lumière des notions étiologiques et des faits histologiques que nous venons

d'évoquer, si l'association épithélioma et leucémie ne devrait pas être rapportée à des étiologies apparentées ou voisines, au moins dans certains cas particuliers.

Deux aspects nous sembleraient dignes d'intérêt à ce point de vue : s'agirait-il d'une dégradation dans l'intensité de la virulence ou la malignité d'un agent étiologique commun ?

S'agirait-il d'une dégradation du terrain qui, produite par l'affection maligne première, permettrait le développement de la seconde, favorisant le passage de l'une à l'autre ?

Tant que ne sera pas donnée la définition scientifique et biologique exacte, ni des leucémies, ni des cancers épithéliaux et conjonctifs ; tant que ne sera, par conséquent, pas encore fixée une hiérarchie précise dans la table et l'ordre respectif de la malignité de l'un et de l'autre de ces deux processus ; mieux vaudrait parler d' « incidence », d' « interférence » : le terme de « dégradation » semblant marquer une diminution, celui de « sublimation » une augmentation du potentiel de malignité.

Sans doute avons-nous jusqu'ici employé le terme de dégradation, mais à défaut de toutes ces connaissances et dans un sens général.

Varieraient aussi les points de vue de l'hématologiste, du cancérologue, de l'anatoma-pathologiste.

Aux yeux de l'hématologiste comme à ceux du chercheur en leucémie et cancer expérimentaux, les leucémies précessives de l'homme et de cette thèse se dégraderaient à l'apparition du carcinome subséquent ; les épithéliomas se sublimeraient à celle de la leucémie seconde.

Bien entendu, la vision du cancérologue serait opposée en diamètre et l'ordre devrait être renversé des facteurs.

A l'optique, anatomopathologique et humaine, de ce travail et de ses inspirateurs, l'attente est de règle et le point de vue reste, obligatoirement, confortablement, si l'on peut dire, celui de Sirius.

Ce ne sont là peut-être qu'anticipations, traits sur l'avenir, hypothèses, mais ces hypothèses mériteraient d'être discutées, à titre d'introduction à l'étude de la pathogénie de la symbiose épithélioma et leucémie.

NEUVIEME PARTIE

PATHOGENIE DE LA SYMBIOSE

Il nous est apparu qu'après l'étude clinique de la symbiose cancer épithélial et leucémie, après surtout la longue liste des facteurs étiologiques qui pourraient être incriminés à l'apparition ou à une meilleure compréhension de cette singulière affection dualiste, devait enfin venir, comme en clé de voûte ou en lumière de cette thèse, la définition pathogénique vraie de l'association étudiée.

Le problème de la pathogénie, ou si l'on veut bien de la nature intime de l'association cancer épithélial et leucose, ressortit à deux mécanismes simples : celui de l'association et celui de la dépendance.

Le premier correspond aux leucocarcinomes, le second aux carcinoleucémies, l'un et l'autre s'imbriquant tous deux étroitement dans les cas inclassables.

A. — L'association.

Les leucocarcinomes (leucoépithéliomas), leucémies précarcinomeuses (préépithéliomeuses), carcinomes post-leucémiques (épithéliomas post-leucémiques), leucémie précessive et cancer épithélial second.

*
**

Les cas de leucémie précessive au carcinome, étudiés dans la quatrième partie de notre thèse, où elles répondaient à la terminologie chronologique de leucémies carcinomes, entrent d'essence dans ce chapitre.

La leucémie précède, le cancer suit, dans le temps et dans l'espace.

Le mécanisme pathogénique de l'« association » y joue un rôle primordial, peut-être exclusif ; le « terrain » de prédisposition, son influence majoritaire.

Ce sont, du point de vue de l'expression scientifique de la pathogénie, des leucocarcinomes (leucoépithéliomas).

*
**

Peut-être serait-il possible d'aller plus avant et de distinguer la coïncidence pure et la coexistence.

1. La « coïncidence » pure est soutenue par de nombreux auteurs. Jouerait alors le simple hasard morbide, chez le même individu : identité d'âge entre carcinome et leucémie ; données du calcul des probabilités ; concordance entre les courbes de fréquence générale selon l'âge, de la leucémie lymphoïde, du cancer épithélial et de l'association ; tels sont les arguments développés par les auteurs et dont on trouvera un écho dans l'intéressante thèse de Piney. Les arguments sont sérieux ; la rencontre morbide serait purement fortuite.

! *
**

Il n'y aurait qu'à s'incliner devant le caractère vraisemblable de cette théorie, si elle ne s'avérait stérile et incapable de satisfaire tout esprit avide de recherche. Elle est, de plus, en contradiction avec la loi si commune en médecine de tous les jours et de tous les appareils organiques, de l'antagonisme morbide. Pourrait-on mieux accéder, ne serait-ce que d'une marche, à une plus grande connaissance des faits, en prononçant le mot « coexistence » ?

2. La « coexistence » de la leucémie et du cancer épithélial s'explique assez bien par la notion de « terrain » de prédisposition. La coexistence préjuge, soit d'un terrain morbide uniforme pour le cancer et la leucémie ; soit de deux terrains, leucémigène et cancérigène, reliés l'un à l'autre par de multiples traits d'« apparentement », de voisinage, de « cousinage » ; soit de la « dégradation » (ou flexion) possible de l'un dans l'autre. Notre désir est de nous exprimer davantage en ce sens.

Beaucoup d'auteurs soulignent l'identité du terrain leucémique et cancéreux. Rappelons à ce sujet les études de Lawrence et Donald, de Moertel et Hagedorn, qui insistent tous sur l'incidence plus grande l'épithélioma chez les leucémiques que dans une population normale.

Gunz ne va-t-il pas jusqu'à dire que la lymphose serait une maladie à distribution raciale particulière, et qui présente une prédisposition personnelle certaine et familiale possible, au cancer épithélial. Les recherches génétiques citées plus haut ne semblent pas contradictoires à pareil sentiment.

Personnellement, aurions-nous tendance à croire que, pour ce qui est des leucoses précessives, il pourrait exister non pas une identité de terrain ou d'agent étiologique des deux maladies de la symbiose, mais certaine « parenté » ou « communauté » du terrain de prédisposition qui rendrait possible l'apparition de l'épithélioma, apparition rendue encore plus aisée par une certaine « dégradation » soit du « terrain lui-même » (et c'est là notre pensée la plus profonde), soit de l'agent étiologique (du virus ?) ou de sa « malignité propre ».

Widermann accepte lui-même l'idée d'un seul facteur étiologique, qui serait capable d'acquérir une véritable « affinité » pour un second tissu.

Et rappelons bien que dans la plupart de nos cas cliniques, il s'agit de leucémies à évolution retardée et à malignité réduite ; que souvent, dans l'association carcinomes épidermiques, ce sont des épithéliomas basocellulaires dont on connaît l'évolution sur place ; que la leucémie, de par sa personnalité, domine manifestement l'évolution de la symbiose et souvent celle du néoplasme subséquent ; dans certains cas relativement rares seulement, la terminaison étant marquée par le développement du carcinome, qui sonne le glas des défenses organiques.

*
**

D'une telle pensée théorique, l'étude des leucémies, des cancers et du sarcome expérimentaux des animaux dont nous avons parlé longuement à la précédente partie, témoigne avec éloquence. Rappelons qu'avec le virus de la leucémie des poules, Oberling obtint des épithéliomas spinocellulaires ; qu'avec

celui du polyome, Gross constata des tumeurs parotidiennes et carcinomes mammaires.

Du tout au tout différente de l'association, se présente le principe de la dépendance (voire de la subordination).

B. — La dépendance.

Les carcino-leucémies (épithélioleucémies). Les carcinomes leucémigènes (ou leucogènes) ou leucémiques. Les carcinomes pré-leucémiques (épithéliomas pré-leucémiques). Les leucémies post-carcinomateuses (leucoses post-épithéliomateuses, carcinomes précessifs et leucémies secondes).

*
**

Les cas et observations de « carcinomes pré-leucémiques », étudiés si longuement dans la cinquième partie de notre travail, ressortissent à cette deuxième explication. Ce sont des carcinomes-leucémies, des épithéliomas-leucémies.

Le cancer précède, la leucémie suit.

Le mécanisme pathogénique de la « dépendance » et de la « subordination » y joue son influence primordiale et peut-être exclusive. Le cancer tient la première place et la prééminence évolutive ; la leucémie ne serait rien sans lui. Plus que le terrain, importeraient les flexions (dégradation) de l'agent étiologique du cancer (virus).

Ce sont, du point de vue de la stricte expression scientifique et pathogénique, préfixes et suffixes ayant ici leur importance, des « carcino-leucémies » (épithélio-leucémies). Le terme de carcinome leucémigène ou plus simplement de carcinome leucémique, stigmatise fort bien pareille suzeraineté.

*
**

Notre travail, d'inspiration avant tout anatomopathologique, nous a donc incité à poser l'hypothèse du carcinome dit leucémigène. Comment conviendra-t-il alors d'expliquer l'apparition de la leucose, au cours de l'évolution du carcinome. A quels stades, de foyer primitif, d'invasion régionale ganglionnaire,

de diffusion métastatique, apparaîtrait donc la leucémie ? Naîtrait-elle dans la tumeur épithéliale, ses adénopathies, ou ses métastases, ou bien à leur contact ou bien à leur voisinage, et même à grande distance d'elles ? Dans quels organes ou tissu pourrait-elle prendre naissance ? Dans les ganglions et le tissu lymphatique, pour les leucémies lymphoïdes du cancer ? Dans la moelle osseuse et les espaces du tissu myéloïde, pour les leucémies myélocytaires ? Dans le système réticulo-endothélial pour les leucémies aiguës ?

Telles sont les questions à résoudre, dans les pages à venir.

Notre façon de penser est la suivante.

Nous souvenant de la différence des feuilletts embryologiques et du dogme de leur irréductibilité, de l'essence épithéliale du carcinome, et conjonctive, des leucémies, il nous fallait conclure d'emblée à la naissance probable de la leucémie post-carcinomateuse au sein même de la stroma-réaction, seule portion conjonctive et mésenchymateuse des foyers épithéliomateux.

L'hypothèse de Bruot, dans sa thèse de 1961, d'une dédifférenciation du germe cancéreux épithélial, qui retournerait au stade mésenchymateux du fait d'une anaplasie régressive et deviendrait par là même leucémique, semble en désaccord avec les notions citées plus haut et adoptées par tous. Elle clôt d'ailleurs autoritairement la discussion, enlevant tout intérêt.

Aussi, revenant à notre discussion première, du rôle princeps de la stroma-réaction qui, d'abord hématopoïétique, pourrait dans certains cas devenir leucémique, trois faits différents nous semblent devoir être différenciés nettement.

La stroma-réaction locale jouerait un rôle leucémigène, qu'il s'agisse de celle du foyer cancéreux d'abord ; de l'envahissement des ganglions satellites au stade de la diffusion régionale ensuite ; et enfin de la généralisation métastatique viscérale ultérieure.

Mais à côté de ce stroma local du cancer, des adénopathies et des métastases, il existerait deux autres stroma-réactions, l'une régionale, l'autre générale et à distance ; toutes trois engendrées par le carcinome, ses toxines ou produits de sécré-

tion ; les unes et les autres pourraient fort bien être leucémigènes.

Dans cette marche progressive, soit des foyers carcinomateux eux-mêmes, soit de cette stroma-réaction, vers la diffusion régionale d'abord, puis myéloïde et conjonctive, nous assisterions ainsi successivement à l'éclosion d'une carcino-lymphose, la plus fréquente de toutes les leucémies post-épithéliomateuses, et plus tardivement d'une carcino-leucomyélose, plus rarement observée.

Ces quatre points, d'apparence un peu complexe, nous retiendront successivement.

1. La *stroma-réaction cancéreuse locale*, « hématopoïétique », « préleucémique » et « leucémique », pourrait exister, au foyer primitif, dans les adénopathies et les métastases, bref aux trois phases du cancer.

Des réactions du tissu conjonctif, identiques à celles observées au niveau du foyer cancéreux primitif, peuvent advenir au niveau des métastases. Les problèmes sont alors les mêmes et l'on peut décrire une stroma-réaction hématopoïétique, et peut-être leucémique, au contact immédiat de la métastase (stroma-réaction péri-métastatique).

De même, la transformation hématopoïétique de la stroma-réaction serait concevable au seul niveau des métastases, alors qu'elle n'existerait pas au niveau du foyer primitif. Les conséquences des métastases médullaires apparaissent alors d'une particulière importance, dans la genèse de certaines leucémies frustes et dissociées des épithéliomas. A ce propos, nous devons insister sur l'intérêt des « métastases d'emblée », concomitantes presque de l'apparition de l'épithélioma, mais qui resteraient endormies, quiescentes, latentes d'emblée, pour ne s'extérioriser que tardivement, parfois très longtemps après la guérison apparente de la tumeur épithéliale maligne par l'éradication chirurgicale, et qui ne pourraient être mises en évidence que par de multiples ponctions médullaires étagées, sur l'intérêt desquelles les hématologistes insistent, mais qui sont de réalisation difficile. Cette notion de métastases quiescentes, peut-elle rendre compte des observations d'états leucémiques au cours d'épithéliomas, où seuls le sang et la moelle sont leucémiques à l'autopsie, alors que l'absence d'infiltrats leucémiques est constatée dans tous les autres tissus, hématopoïétique ou non ?

Ainsi que nous l'avons envisagé aux parties V et VI, l'infiltration leucémique respecte toujours le néostroma des carcino-leucémies. Au contraire, dans les seuls cas de leucocarcinomes, de leucémie précessive, peut exister un stroma de l'épithélioma de type leucémique ; il s'agit ici d'une infiltration leucémique de l'archéostroma, du tissu conjonctif sur lequel s'est développé l'épithélioma. Aussi devrait-on conclure à l'impossibilité pour la leucémie post-cancéreuse de naître sur « place », du fait de l'absence d'intrication lésionnelle au sein du foyer cancéreux primitif. En réalité, si le néostroma du cancer n'est jamais leucémique, dans l'éventualité en question la stroma-réaction de type précoce, surtout pour les cas de stroma-réaction lymphoïde, pourrait être dans certains cas capable d'entraîner un état leucémique du sang périphérique : rappelons nos cas observés de leucémie du sang, alors que l'examen de la moelle, des ganglions lymphatiques, des autres viscères ne montraient pas d'infiltrats leucémiques et alors que l'épithélioma n'était pas métastatique (cas de Chevallier-Desvignes et cas de Lechelle, Villard-Rosay). Christol, dans son étude sur les « frontières des leucoses », signale bien cette lymphopoïèse péritumorale, en d'autre terme la stroma-réaction hématopoïétique des épithéliomas. Cattani insiste, lui aussi, sur cette lymphopoïèse péritumorale locale, survenant essentiellement dans les organes riches en formations lymphoïdes (peau, poumon, estomac, intestin). Lechelle, Vialard et Rosay font un parallèle avec le « syndrome pneumo-lymphocytaire » décrit par Marchal et Lapresle, observé par exemple dans la coqueluche, où la lymphocytose sanguine est à rapprocher de l'abondance des infiltrats lymphoïdes retrouvés dans le parenchyme pulmonaire.

Even, pour sa part, admet que les états leucémiques lymphoïdes dans les cancers épithéliaux, sont d'essence infectieuse. A ce propos, rappelons le problème déjà signalé, de la nature de la stroma-réaction des cancers et ses origines invoquées, infectieuse, allergique, de résorption toxique. Ne peut-on admettre que la stroma-réaction péritumorale, au niveau du foyer primitif, des ganglions et des viscères métastatiques, d'abord hématopoïétique, deviendrait à chaque échelon ou à l'un d'eux leucémique ? Ainsi pourrait-on expliquer une leucémie lymphoïde du sang sans carcinome apparent des ganglions, du moins au début. Ainsi pourrait-on rendre compte des décharges leucé-

miques terminales, par le fait des métastases quiescentes du cancer, brusquement révélées par leur stroma-réaction leucémique.

Ici apparaît le rôle hématopoïétique d'abord (lymphogène et myélogène), puis leucémique, de la stroma-réaction autour des cellules et du foyer cancéreux, soit foyer cancéreux primitif, soit ganglions, soit métastases viscérales.

Mais il est une stroma-réaction à distance et indirecte, diffusante, loin des cellules cancéreuses, que l'on peut assimiler à une réaction paranéoplasique. Est-elle due aux produits de sécrétion, aux toxines, du foyer cancéreux ou de l'agent étiologique ? En tout cas, elle est régionale et elle est générale.

2. *La stroma-réaction régionale, de voisinage*, « hématopoïétique », « préleucémique » ou « leucémique ».

Il est deux types anatomopathologiques de stroma-réaction de voisinage des carcinomes. Le premier est une réticulo-endothéliose folliculaire, non spécifique, pré et « paranéoplasique des ganglions » ; par exemple des ganglions axillaires dans un carcinome mammaire, ou des ganglions coronaires stomachiques dans un épithélioma gastrique. On assiste à la multiplication des centres clairs ; au « sinus catarrh » des voies caverneuses ; à la formation, parfois, de lésions de type sarcoïdosi-que avec cellules épithélioïdes ou giganto-cellulaires. Il ne s'agit pas là d'une réaction leucémique, et même pour certains, cette réaction des ganglions, en induisant sclérose et fibrose, formerait-elle une sorte de stroma-réaction obturatrice des voies lymphatiques à distance de la tumeur. Nous rapprocherons ces faits, des réactions épithélioïdes ganglionnaires, observées au cours d'affections non tumorales ; de la stroma-réaction épithélioïde de certains épithéliomas ; altérations rapportées par Dusserre dans sa thèse, à la présence de phospholipides plus ou moins purs.

Dans le deuxième type, les lésions de ganglions sont à type d' « hyperplasie lymphoïde », traduites histologiquement par de très nombreuses cellules libres, lymphocytes et lymphoblastes, abondantes et serrées les unes contre les autres, si bien que l'on ne distingue qu'avec peine le tissu de soutien. Les centres clairs ont disparu. Le ganglion présente un aspect homogénéisé,

difficile à différencier de celui d'un lymphome malin ou d'un ganglion de lymphome.

Doubrow, Roux et Chatelin (*in Presse Médicale*, 1959, p 1867) auraient constaté, en examinant des ganglions satellites de cancers épithéliaux, des réactions hémocytoblastiques insolites, dans 30 % des ganglions non envahis par le cancer. Ils interprètent ce fait, se référant aux expériences de Maximoff sur les cultures de tissu lymphoïde, comme un cas particulier de mutation hémocytoblastique des lymphocytes ganglionnaires, peut-être due aux enzymes charriées par le courant lymphatique provenant de la tumeur. Ces constatations, cette idée ne seraient pas contraires, et de loin, à notre conception.

Il existe donc une stroma-réaction au voisinage des tumeurs, quels que soient son mécanisme pathogénique et sa nature, hématopoïétique entre autres.

Au total, plusieurs éventualités peuvent être rencontrées. Tantôt l'épithélioma viscéral s'accompagne d'un volumineux « lymphome » du carrefour tributaire (carcino-lymphome) ; parfois le cancer épithélial se complique d'une pluie d'adénopathies lymphosiques aux carrefours lymphatiques du viscère cancéreux, véritable lymphose localisée (carcino-lymphose de voisinage) ; ou bien enfin, la lymphose est généralisée à tout le système lymphoïde (forme pseudo-lymphadémique de certains cancers, carcino-lymphadénie) et même peut le déborder ; l'hémogramme et le sternogramme objectivent la leucémie lymphoïde vraie (carcino-leucémie lymphatique).

S'appuyant sur des arguments analogues, peut-on soutenir l'idée, que la stroma-réaction lymphoïde régionale du carcinome vire de la réaction locale hématopoïétique, au lymphome, puis à la lymphose régionale, puis généralisée, enfin à la lymphose leucémique.

Quel est donc le chercheur, pourvu d'imagination, dirions-nous, leucémique, qui, au cours de tels carcino-lymphomes, ou carcino-lymphomes, localisés, songerait à détecter une éventuelle lymphocytose médullaire, au sternogramme ?

La fréquence des réactions leucémiques lymphoïdes peut-elle être mise en rapport avec ce fait des relais ganglionnaires, que le cancer rencontre au cours de son extension ? Cette stroma-réaction ganglionnaire lymphosique régionale, à distance déjà de l'épithélioma, puisque se produisant en l'absence de

métastases visibles du carcinome dans les adénopathies, nous a semblé du plus haut intérêt.

3. *La stroma-réaction générale, à distance* « hématopoïétique », « préleucémique » ou « leucémique ».

Il s'agit là d'une réalité beaucoup plus controversée, mais qui apparaîtrait comme la conséquence de ce qui vient d'être dit, sur les carcino-lymphoses et les carcino-leucémies lymphatiques. Cette stroma-réaction à distance apparaîtrait, sans présenter de rapport « anatomique », de voisinage ou circulatoire, précis avec la tumeur épithéliale ; elle serait une réaction tissulaire de l'hôte qui s'inscrirait, peut-être, dans le cadre des essais de défense de l'organisme à la présence de la tumeur, réactions intéressant tout le tissu conjonctif, comme le soutient R.Y. Kawetski.

L'analogie très lointaine, mais malgré tout féconde, avec les processus humoraux d'auto-immunisation, pourrait être poussée plus loin jusqu'à décrire l'apparition des réactions qui dépasseraient leur but et créeraient alors par elles-mêmes, une nouvelle maladie : cette stroma-réaction conjonctive lointaine, d'essence hématopoïétique, deviendrait ainsi leucémigène.

Remarquons que déjà Chevallier et Desvignes avaient émis l'hypothèse explicative, d'une irritation de la moelle osseuse par l'agent pathogène du cancer (et nous ajouterions : par la présence possible de « toxines » sécrétées par la tumeur ou dues à ses nécroses), irritation qui provoquerait la multiplication des éléments les moins différenciés (cellules réticulaires et hémocytoblastes) ; ces éléments, passant dans le sang circulant, donnerait à l'hémogramme une image de leucémie aiguë. Pour P. Chevallier, il s'agirait d'un type particulier, de ce qu'il nomme les « odoleucoses », c'est-à-dire les leucoses localisées de la moelle osseuse, sans lésions leucémiques des autres parenchymes.

Pour notre part, nous voudrions soulever l'interprétation possible de ces faits, comme étant la conséquence d'une stroma-réaction médullaire à distance de l'épithélioma, sans métastases médullaires véritables. Il y aurait carcino-leuco-myélose.

Pareille stroma-réaction pourrait intéresser, en dehors de la moelle, le tissu myéloïde extramédullaire, comme par exemple ce tissu dit « paramyéloïde » des cordons de Billroth de la rate et de la région centro-lobulaire du parenchyme hépatique.

D'autres fois, cette stroma-réaction à distance serait plus diffuse encore, réticulo-endothéliale ou mésenchymateuse. Il pourrait y avoir leucémie aiguë post-carcinomateuse.

Au total, dans la genèse de ces leucémies myéloïdes post-carcinomateuses, deux éventualités pourraient être envisagées, toujours de façon hypothétique nous le rappelons.

Dans une première forme il existerait des métastases médullaires, avec une myélose réactionnelle tout autour, c'est-à-dire une réaction locale, périnéoplasique telle que nous l'avons suggéré plus haut : on aurait alors affaire à une stroma-réaction locale et ces cas n'entrent pas dans le chapitre actuel.

Dans une seconde variété, il s'agirait d'une myélose libre de toute métastase, en superstructure, d'essence « paranéoplasique ». Elle représente la description schématique de ce paragraphe, de la stroma-réaction hémopoïétique générale et à distance.

Un parallèle peut être ici tracé, avec « l'érythroblastose cancéreuse », dans laquelle on constate le déclenchement d'une myélose aleucémique mégacaryocytaire paranéoplasique, véritable maladie de système apparue en superstructure, puis qui dépasse dans son expression clinique, le cancer primitif et ses métastases, et évolue ensuite de façon autonome. MM. Paviot, Levrat, A. Guichard et M. Plauchu ont bien décrit ces faits et leur interprétation.

Dans ces cas, l'on constate en effet, une ostéose cancéreuse, ossifiante ou décalcifiante, qui déborde la tumeur osseuse en intensité et en étendue ; accompagnée d'une myélose mégacaryocytaire, pareillement disproportionnée, qui atteint des segments osseux sans métastases et déborde parfois à tout le squelette, et peut s'étendre en provoquant une hépatosplénomégalie. Au microscope, il s'agit d'une panmyélose tripartite globale, d'allure panachée et bigarrée, histologiquement semblable à la myélose aleucémique mégacaryocytaire dont elle a la même traduction histologique et qui serait un véritable « néoplasme secondaire de la moelle et des organes hémopoïétiques », possédant le sens d'un retour à l'état fœtal, aboutissant à une hémato-poïèse viciée qui s'arrêterait au stade érythroblastique, avec défaut de maturation ultérieure. Ainsi, l'épithélioma déclencherait une forme spéciale de cancer des os

et engendrerait une véritable maladie de système, de façon indirecte, les métastases médullaires étant accompagnées d'une hémopathie de système évoluant comme les cas d'essence autonome. La rate, par exemple, au cours de ce syndrome, peut être soit saine, soit métastatique épithéliomateuse, soit érythroblastique et métastatique, soit enfin purement érythroblastique. Une splénomégalie myéloïde et érythroblastique pure, autonome, en dehors de toute métastase cancéreuse à son niveau, peut être ainsi déclenchée à distance par une carcinose métastatique de la moelle hématopoïétique des os.

Ne peut-on pas imaginer un même processus qui provoquerait une myélose cancéreuse, d'abord subleucémique, ensuite vraie leucémie myéloïde. La stroma-réaction du cancer épithélial (qui rappelons-le, lorsqu'elle est locale sur place ou régionale dans les ganglions, pourrait provoquer un lymphome ou une lymphose), devenue générale en cas de métastases dans les organes paramyéloïdes ou dans la moelle des os, engendrerait alors une réaction myéloïde d'abord, qui inonderait le sang ensuite, et provoquerait de poche en poche dans tous les organes, des lésions leucémiques : la leucémie, née sur place, évoluerait secondairement pour son propre compte.

Deux éventualités seraient d'ailleurs à envisager, comme nous le disions plus haut : naissance d'une myélose, exclusivement autour des carcino-métastases médullaires ou hépatiques, spléniques, les cellules cancéreuses observées sur les biopsies de moelle étant alors entourées de couronnes érythroblastiques ; ou bien au contraire production par les cellules carcinomateuses de toute une sorte de poisons myéloïdes ayant un effet d'excitation hématopoïétique. Aux deux éventualités, correspondraient deux personnalités cliniques distinctes. Dans le premier cas, existerait une « myélose atténuée » du sang et des organes, coïncidant cependant avec une invasion carcinométastatique innombrable et sans commune mesure avec elle. Il se montrerait ainsi le syndrome dit « des réactions myéloïdes du sang au cours des épithéliomas »,

D'autres fois il y aurait de très rares métastases ou une seule métastase sur un seul organe et pourtant la myélose serait intense, généralisée à tous les viscères, même ceux indemnes de carcinose et une telle myélose virerait à la leucémie et évoluerait de façon autonome.

Il ressort de ces considérations, l'idée d'une parenté entre d'une part les « réactions myéloïdes » des cancéreux et d'autre part les leucémies myéloïdes post-carcinomateuses ; les deux affections s'expliqueraient mutuellement et on pourrait les considérer, comme des stades évolutifs différents d'une même parenté morbide.

4. *La stroma-réaction leuco-lymphogène et leuco-myélogène des carcinomes.*

L'idée directrice du paragraphe précédent, ne nous est d'ailleurs par exclusive. Riol conclut sa très intéressante thèse (Paris 1951), en abordant les problèmes pathogéniques et en posant la question de la création de la leucémie par l'épithélioma, création s'appuyant sur « tous les intermédiaires en fait de réaction leucémoïde, entre la petite réaction locale et la leucémie la plus parfaite ». Revol, Guignon et Piney en 1957 terminent leur article, en admettant que les cancers déclenchent peut-être des réactions lymphoïdes et même favorisent la lymphopoïèse locale par « stimulation de proche en proche ». Bousser et Mathé, en 1952, ont montré que la moelle devient lymphoïde, soit par voisinage simple avec des ganglions profonds satellites du cancer, soit par invasion de cellules cancéreuses ; les réactions lymphoïdes seraient alors liées à l'invasion du tissu lymphoïde par le cancer, soit localement, soit à distance.

Pour nous, tout serait question de degré, dans l'extension de la stroma-réaction.

En ce qui concerne la stroma-réaction lymphoïde, nous rappellerons simplement les stades de carcino-lymphome, de carcino-lymphose régionale, puis lymphadénique générale, et enfin de carcino-leucémie lymphatique.

Par ailleurs, on peut concevoir pareille graduation de la stroma-réaction myéloïde, avec simple réaction myéloïde, puis carcino-myélose et carcino-leucose myélogène, plus tardive.

La fréquence de l'étape régionale d'extension ganglionnaire, la plus grande rareté des métastases médullaires et des réactions médullaires à distance « paranéoplasiques », rendraient compte, dans une certaine mesure, de la différence du nombre de cas publiés, important pour la lymphose, plus réduit pour la leucémie myéloïde.

*
**

En conclusion de ce chapitre de la *leucémie carcinodépendante*, nous pouvons répondre à un certain nombre de points d'interrogation posés.

La stroma-réaction locale du cancer, semble parfois douée de propriétés hématopoïétiques (lymphogène sûrement, mais aussi peut-être myélogène), lymphopoïétiques dans certains viscères et les ganglions lymphatiques ; myélopoïétiques dans le foie, la rate et surtout la moelle osseuse. Cette stroma-réaction d'hématopoïétique pourrait même devenir leucémique ; expliquant que l'épithélioma se double, en dehors même de métastases et comme en superstructure, de lymphose ou myélose partielles, atténuées, parfois dissociées, ou bien de véritables leucémies lymphoïdes et myéloïdes.

La plupart des auteurs séparent absolument réactions hématologiques des cancers, et leucémies vraies, qui restent pour eux des entités totalement différentes. Ils traitent d'ailleurs les leucémies dissociées et atténuées de façon diverse : avec faveur pour la lymphose, facilement acceptée dans ses formes frustes ; avec mépris pour les myéloses, toujours niées. Ces dernières sont d'ailleurs plus rares, car elles apparaissent plus tardivement dans l'évolution de l'épithélioma, sont souvent terminales et ne seraient dépistées que par l'hémogramme du « dernier quart d'heure ». Où commence la leucémie des carcinomes ? A notre sens, très tôt et toutes les transitions pourraient être retrouvées entre les « réactions hématologiques » des cancéreux et la leucémie la plus parfaite.

Mais où naît donc la leucémie des carcinomes ? Le lieu de la transformation leucémique du stroma hématopoïétique de l'épithélioma (hématopoïèse péritumorale admise en général par les auteurs) pourrait être, soit le foyer carcinomateux primitif lui-même, soit les ganglions lymphatiques envahis, soit la moelle osseuse, le foie, la rate et même les autres viscères, sièges des métastases. Ou bien nous serions en présence d'une hémopathie ubiquitaire, présente même dans les viscères exempts de métastases, indiscernable anatomiquement d'une leucémie autonome authentique, véritable maladie de tissu, qui évoluerait alors pour son propre compte. C'est dire que, à côté de la nature métastatique de certains états leucémiques obser-

vés au cours de l'évolution des épithéliomas, nous posons le problème d'une origine hyperplasique généralisée et maligne d'emblée, d'autres états leucémiques : les leucémies vraies du carcinome. Les stigmates hématologiques divers, pouvant aller d'une simple myélémie ou d'une leucocytose lymphocytaire, aux formes les plus achevées de leucémies, associant l'image leucémique du sang et l'infiltration homonyme des parenchymes, ne seraient-ils pas parfois des formes diverses d'une même classe nosologique ; de simples stades différents dans l'évolution d'un processus commun.

Sous cette optique, nous pourrions distinguer plusieurs types de leucémies secondes aux épithéliomas :

Les carcino-lympho-leucémies, dues à la stroma-réaction lymphoïde et aux métastases atteignant les ganglions ou les organes lymphoïdes.

Les carcino-myélo-leucémies, par métastases de la moelle osseuse ou des organes myéloïdes, puis par métaplasie des organes lymphatiques.

A un tout autre point de vue, on peut encore distinguer, d'une part les carcino-leucémies vraies avec tous les signes d'une leucémie véritable et d'autre part les carcino-leucémies atténuées ou dissociées, prenant l'aspect de réactions hématologiques partielles et inachevées, dues soit à la trop grande rapidité évolutive de l'épithélioma qui ne permet pas au processus leucémique de se compléter, soit à l'apparition de la leucose aux phases ultimes de l'évolution, au moment de la faillite du terrain de l'hôte.

*
**

Ainsi nous apparaît, la pathogénie de la symbiose épithélioma-leucémie sous son aspect synthétique : notion accessoire de parenté et communauté du terrain des deux affections ; dégradation possible du terrain, expliquant par les faillites des résistances de l'hôte cancéreux, les leucémies tardives, contemporaines de la pénétration du cancer ; problème capital de la dégradation de la virulence de l'agent étiologique du carcinome ; rôle de la stroma-réaction de l'épithélioma, locale, régionale ou générale et à distance ; rôle du stroma qui nous impose l'idée de dépendance de la leucémie consécutive, et de suzeraineté, de l'épithélioma, aussi bien sur le plan patho-

génique qu'évolutif. L'épithélioma nous apparaît alors comme un agent générateur de leucémie, dans la genèse de laquelle nous retrouverons les deux phases de la cancérisation : dépendance, puis autonomie.

Serait-ce une gageure de dire que dans les multiples travaux expérimentaux sur les leucémies virales animales, les sarcomes expérimentaux, les repiquages de cancers ; toutes les transitions existent multiples entre sarcome et épithélioma, entre sarcome et leucémie ; raréfiées entre leucémie et épithélioma ; expliquant si bien les carcino-sarcomes de l'homme, les leuco-sarcomatoses ; mais moins bien les carcino-leucémies. A condition de réunir en esprit le carcinome local du goudron et les leucémies par injection intra-médullaire de cette substance, on pourrait dire que ces carcino-leucémies seraient plus pensées, plus nettes, moins discutées et discutables chez l'animal que chez l'homme. Ce ne serait pas le moindre paradoxe de notre étude.

C. — Les cas inclassables et complexes. L'intrication association-dépendance.

Les carcino-leuco-épithéliomas et leuco-carcino-leucémies.

Il reste à étudier la pathogénie de certains cas complexes, difficiles à classer, du fait de la chronologie inhabituelle d'apparition des signes cliniques.

1. Parfois le classement est impossible du fait de l'insuffisance des observations, mal rapportées, non vécues, sommaires. Abandonnons-les à leur triste sort, impossible.

Parfois il s'agit d'éventualités très « complexées ». A ce propos, nous devons rappeler deux cas de Jean Bernard (1964), cités, mais non publiés, qui de ce fait ne figurent pas dans notre statistique, mais présentent une très haute qualité dogmatique.

Dans le premier, « chez la même malade, l'on vit apparaître successivement un cancer du col de l'utérus, guéri par la chirurgie et les radiations ; une leucémie myéloïde chronique, améliorée par la chimiothérapie ; un cancer du rein avec métastases pulmonaires, heureusement influencées par la néphrectomie ; enfin la transformation myéloblastique de la leucémie myéloïde chronique ».

Ce cas est une très rare éventualité, dans laquelle une leucémie, myéloïde, antécédente (au cancer du rein) fut aggravée par le carcinome et de ce fait, évolua en leucémie myéloblastique aiguë.

La 2^e observation fait mention d'une « leucémie lymphoïde chronique bien équilibrée, qui se compliqua d'un cancer du col de l'utérus, sur lequel la radiumthérapie obtint un heureux résultat ; le cancer paraît actuellement guéri et la leucémie lymphoïde chronique, après une nouvelle rechute, est à nouveau en rémission. Cette évolution se poursuit depuis plus de 10 ans ».

A ces cas contemporains, complexés, peut s'attribuer une « pathogénie dualiste », avec « intrication de l'association et de la dépendance ». Il y aurait là, à la fois, association et d'un terrain cancéreux, avec production de plusieurs carcinomes différents chez le même individu, et d'une flexion de ce terrain cancéreux qui par sublimation ou dégradation, deviendrait leucémigène, ou inversement ; et à la fois dépendance avec épithélioma leucémigène, dégradation de l'agent étiologique du cancer. Ces cas sont le miroir de ceux observés dans les études expérimentales animales.

Tantôt, comme dans la première observation de Jean Bernard, où après un cancer, apparaît une leucémie, puis un second carcinome, qui favorise la transformation élastique de la leucose, il pourrait s'agir d'une carcinodépendance de la leucémie (engendrée par le premier carcinome, aggravée par le second) et d'une association de deux carcinomes entre eux et du deuxième cancer avec la leucose qui le précéda.

Tantôt, comme dans le second cas du même auteur, il y a association d'abord, puis dépendance.

Ces cas pourraient recevoir, si nous n'avions conscience d'une subtilité exagérée de la dialectique, respectivement les noms de « *épithélio-leuco-carcinome* » pour le premier, et de « *leuco-carcino-leucémie* » pour le second.

3. Enfin la théorie des « métastases d'emblée et quiescentes » rendrait compte des cas de « leucémies et carcinomes contemporains ». La virulence cataclysmique de l'agent étiologique serait alors en cause et jouerait encore une fois, la dépendance.

*
**

En conclusions de la pathogénie, nous voulons insister sur deux points.

1. La leucémie pré-cancéreuse serait due à une association de deux maladies, non de coïncidence, mais de coexistence : soit coexistence de deux terrains différents, leucémigène et carcinogène, mais de deux terrains apparentés, voisins, soit « flexion » (dégradation ou sublimation) d'un terrain dans l'autre.

Le carcinome pré-leucémique tiendrait sous son sceptre, la leucémie, selon le principe de dépendance. Il s'agirait alors de la dégradation non plus du terrain, mais de l'agent étiologique du carcinome (virus ?).

Dans les cas complexes, la dégradation du terrain (coexistence), s'associerait à celle de l'agent étiologique (dépendance).

2. Nous proposons un support anatomo-pathologique à cette notion de dépendance, en faisant jouer un rôle à la stroma-réaction du carcinome. Le stroma cancéreux serait hématopoïétique d'abord, puis pré-leucémique et enfin leucémigène. La leucémie une fois née, évoluerait pour son propre compte, débordant le foyer cancéreux initial et ses métastases.

Il y aurait ainsi, une stroma-réaction hématopoïétique locale, puis une lymphose ou myélose périnéoplasique (locale), puis une réaction généralisée (à distance) leucémique, paranéoplasique.

On pourrait expliciter encore ces phénomènes, en écrivant que le carcino-lymphome, vire à la carcino-lymphose régionale, puis générale, enfin à la carcino-leucémie lymphoïde ; et que la carcino-myélose vire à la carcino-leucémie myéloïde. De telles notions semblent acceptées des auteurs pour le tissu lymphoïde, récusées en général pour le tissu myéloïde.

Nous proposons d'admettre l'identité des réactions myéloïdes atténuées, périnéoplasiques, des cancers et des leucémies myéloïdes post-carcinomes, paranéoplasiques ; les unes étant d' « âme », et les autres, de « personnalité, leucémique ». Les premières sont en train de naître ; les secondes sont nées, et vivent leur vie propre, distincte du carcinome originel.

DIXIEME PARTIE

VALEUR NOSOLOGIQUE

La personnalité, l'autonomie, l'intérêt des leuco-carcinomes et carcino-leucémies apparaît sans conteste, à la lecture des huit parties qui viennent de s'écouler de cette thèse.

Mais, de même que nous avons rafraîchi nos souvenirs sur les leucémies, cancers et sarcomes expérimentaux de l'animal, afin de mieux expliquer la symbiose cancer-leucémie chez l'homme ; de même cette dernière association verra sa personnalité encore mieux peinte et assurée, si nous la comparons à certains syndromes ou maladies plus ou moins voisins de la pathologie.

Pareil raisonnement analogique, semblable étude comparée, auraient en somme trait à l'étude de la valeur nosologique de notre symbiose. A chaque chapitre et successivement, nous décrirons brièvement le syndrome voisin, puis nous le comparerons au sujet propre de notre étude ou l'en différencierons.

A. — La dégénérescence maligne du stroma des épithéliomas.

Ce fut là une de nos idées directrices et nous y avons déjà longuement insisté ; disons toutefois qu'il y a une confusion de langage dans l'emploi du terme, de malignité.

Alors que ce mot devrait désigner de façon stricte, le cancer : soit épithélial, soit conjonctif, l'épithélioma ou le sarcome ; son emploi dans le vocable des hémopathies malignes (granulome malin, leucémies, myélome), est venu compliquer la nomenclature.

En langage précis, dégénérescence maligne du stroma devrait signifier cancérisation du stroma, fait qui sera étudié au chapitre suivant des épithélio-sarcomes.

Dans les parties précédentes de cette thèse, nous avons évoqué la question de la transformation leucémique du stroma. La plupart des auteurs admettent que le stroma d'une tumeur peut être « lymphoïde » : personnellement nous disons qu'il peut devenir « lymphopoïétique », « hématopoïétique » ; « myéloïde » même dans les métastases médullaires ; et encore plus « leucémique », par suite soit d'une « dégradation de virulence » de l'agent étiologique du carcinome (virus ?) ; soit d'une « dégradation du terrain de l'hôte » ; soit d'une « double dégradation jumelée » de ces deux processus, ou bien synchrone, ou bien l'une précédant l'autre.

Pareille transformation s'accompagnerait d'un état sanguin particulier, mais inconstant, qui en serait le reflet : soit lymphose et myélose tissulaires et parenchymateuses avec silence hématologique complet ; soit simple état de lymphose ou de myélose atténuée du sang et dissociée d'avec l'intégrité apparente des parenchymes hématopoïétiques ; soit l'image leucémique du sang, parallèle à l'infiltration homonyme des tissus et viscères.

Ne s'agirait-il pas là de visages divers d'une même entité nosologique, de simples stades différents d'un même processus commun évolutif, que nous proposons de stigmatiser par le terme de carcino-leucémie.

Cette entité morbide tirerait son originalité de son étiologie particulière et de son évolution spéciale, souvent incomplète du fait de la gravité vitale de son agent étiologique, le carcinome ; la grande fréquence des cas incomplets, expliquerait la répugnance des auteurs à admettre l'authenticité du processus leucémique dans l'ensemble des observations et rendrait compte des vocables utilisés de « leucémoïdes » et d'« états leucémiques ».

Pareille dégénérescence maligne du stroma d'une tumeur épithéliale est d'ailleurs rencontrée en pathologie dans le chapitre des épithélio-sarcomes.

B. — Les épithélio-sarcomes (carcino-sarcomes).

Si nous regardons les leucémies aiguës, myéloïdes, lymphoïdes, comme des affections de système du tissu hématopoïétique hémocytoblastique, myélocytaire et lymphocytaire,

les carcino-sarcomes représentent une affection bi-tissulaire, mais à double potentialité néoplasique. Nous serons bref sur leur description.

Du point de vue historique, rappelons la description en 1923 par Chavanaz et Nadal d'un épithélioma glanduliforme du sein, associé à un sarcome polymorphe ; celle de Guérin, en 1925, d'une épithélio-sarcome amygdalien ; celle de Keesman et Oberling, en 1931, d'un épithélio-sarcome de la vésicule biliaire. Nos Maîtres, J.-F. Martin et A. Guichard, ont décrit en 1946, les épithéliomas squelettogènes du sein. Le regretté Professeur Fruhling avait consacré un mémoire remarquable aux tumeurs di-dermiques malignes, épithéliales et conjonctives, de la vessie. Le Professeur Cabanne, dans un mémoire à la Société Anatomique sur les sarcomes ostéogéniques viscéraux extrasquelettiques, s'étend sur cette variété particulière de néoplasie.

L'histogénèse des carcino-sarcomes a pu être discutée.

Pour certains, il y aurait métaplasie du tissu épithélial, en tissu conjonctif, cancéreux, bref d'une transformation partielle de l'épithélioma en sarcome. Nous avons vu plus haut que nous ne pouvions faire nôtre, pareille manière de voir.

On connaît les expériences de Ehrlich et Hapolant, qui greffant en série chez la souris, une néoplasie épithéliale, observaient son remplacement progressif par un sarcome, d'abord associé, puis prédominant, enfin exclusif.

A côté de la thèse de l'épithélio-sarcome bi-tissulaire, relevant de la cancérisation simultanée de l'épithélial et du conjonctif ; une autre théorie soutient la cancérisation isolée de l'un seul des deux tissus : c'est la thèse soit du « sarco-épithélioma », dans lequel le tissu épithélial se cancériserait au voisinage immédiat d'un sarcome, soit celle de « l'épithélio-sarcome », dans lequel on assisterait à la sarcomatisation secondaire du stroma d'un cancer épithélial : il y aurait contamination secondaire du conjonctif qui, par la suite, pourrait paraître supplanter et étouffer l'épithélial, ainsi que Schmorl en 1901 et Pierre Masson en 1909 pensaient l'avoir observé dans le corps thyroïde. Haaland a constaté, autour de chaque amas épithéliomateux, un « halo » périphérique, qui précéderait la sarcomatisation du stroma. On a voulu expliquer ces cancers bi-tissulaires successifs, par les remaniements réactionnels

intenses imposés au tissu conjonctif, avant tout par le parenchyme épithéliomateux, remaniements qui auraient une véritable valeur cancérigène ; l'épithélioma surtout imposerait au tissu conjonctif, qui subit la stroma-réaction, un travail de valeur cancérigène.

Du point de vue évolutif, reconnaissons que le sarcome tend en effet à supplanter l'épithélioma ; les métastases quand elles existent sont le plus souvent de type conjonctif.

Mais paradoxalement et toutes choses égales d'ailleurs, certaines de ces tumeurs sembleraient être moins malignes, qu'il serait logique de s'y attendre du fait de l'association de deux cancers. Il n'y aurait pas simple addition de la malignité conjonctive, à la malignité épithéliale ; le pronostic serait souvent meilleur que celui des épithéliomas ou des sarcomes communs des mêmes organes.

La connaissance des épithélio-sarcomes importe-t-elle à celle des carcino-leucémies ? Sans doute aucun.

Puisqu'il est prouvé que le stroma conjonctif de certains épithéliomas peut se cancériser en donnant un sarcome jumelé, pourquoi ne verrait-on pas, en certains cas, le stroma de certains cancers épithéliaux, devenir d'abord hématopoïétique sur place, puis acquérir de ce fait l'indépendance leucémique.

Dans les carcino-sarcomes : l'évolutivité n'est pas accrue du fait de l'addition de deux tumeurs malignes ; la marche évolutive, à notre surprise, est souvent ralentie. Il en est de même dans les carcino-leucococ. Ici et là, il n'y a pas de sommation des malignités.

L'une et l'autre de ces deux classes morbides, possèdent enfin leurs éloquentes sosies, dans la personne de certains cancers, leucémies et sarcomes expérimentaux de l'animal.

S'il n'a pas encore été, à notre connaissance, décrit de « *carcino-sarco-leucémie* », le fait serait seul en demeure de nous étonner ; l'éventualité inverse nous paraîtrait bien au contraire, dans la norme obligée de la connaissance.

C. — Les leuco-sarcomatoses.

L'étude des leuco-sarcomatoses offre bien davantage encore, de points de comparaison avec celle des carcino-leucémies et leuco-carcinomes. Décrivons les premières d'abord, avant de les rapprocher des autres.

Distinguons avant tout les « leucémies à tumeurs ». Il s'agit là d'une pure expression clinique, rapportée par P.-E. Weil, et qui n'a pas de personnalité anatomopathologique reconnue. Les leucémies lymphoïdes, myéloïdes, hémocytoblastiques, à plasmocytes, peuvent donner des lésions pseudotumorales, massives, uniques le plus souvent, des os, du foie, de la rate ou de la peau, dans lesquelles on observe une accumulation de lymphocytes, de myélocytes, d'hémocytoblastes, de plasmocytes, lesquels n'ont aucune structure cytologique d'éléments de sarcome. La leucose se complique de lymphome, de myélome, de plasmocytome et non de sarcome lymphoblastique, myéloïde, réticulaire ou plasmocytaire.

Les « leuco-sarcomatoses » au contraire, débuteraient par une tumeur mère, ganglionnaire, thymique, parfois splénique ou viscérale, ou osseuse, avec inondation leucémique seconde du sang. Histologiquement, il s'agirait de lympho-sarcomes, de réticulo-sarcomes, de plasmocyto-sarcomes, d'origine diverse, de myélo-sarcomes de la moelle osseuse ; compliqués de l'invasion sanguine respective des lymphocytes, d'hémocytoblastes, de plasmocytes, de myéloblastes, de leucémie aiguë ou chronique. Le chlorome leucémique rentrerait dans ces faits. Le plus souvent la tumeur commence, et l'invasion leucémique suit, tardive, quelquefois en décharge terminale.

Parfois, il ne s'agit plus d'une véritable leucémie aiguë, paramyéoloblastique ou paralymphoblastique, avec une leucocytose autour de 100.000 éléments, mais d'une simple réaction partielle de quelques hémocytoblastes ou myéloblastes, seulement apparus quelques jours avant la mort ; tous les intermédiaires sont ici possibles entre ces cas, ceux où le sang est intact et où il y a un simple envahissement médullaire cryptoleucémique, au cours de la découverte d'un sarcome lymphoïde ou réticulaire des ganglions.

Certains auteurs, qui à propos des leucémies, emploient le terme « confusionnel » de métastases (si propice à entretenir en l'esprit le désordre nosologique avec le carcinome et le sarcome) n'hésitent pas à soutenir qu'en pareil cas, on pourrait même assister à la migration dans le sang périphérique, de véritables cellules tumorales malignes, réalisant les singulières apparences d'une « leucémie dite à cellules à noyaux grimaçants ». De tels faits rejoignent le problème de la présence de

cellules cancéreuses, épithéliomateuses ou sarcomateuses, dans le sang périphérique, sur lequel l'opinion de notre Maître est précise et que nous ne saurions aborder. Pareille interprétation ne soulève d'ailleurs pas l'approbation unanime.

Mais il y a plus : MM. Croizat, Revol et Guinet, en 1944, à propos des hémopathies dissociées ou hétéromorphes, ont insisté sur l'existence possible dans ces syndromes, d'un polymorphisme histologique régional, comme si s'imbriquaient trois processus différents : le premier tumoral, les deux autres d'hyperplasie réticulaire et myéloïde ; il se réaliserait alors, une sorte de leuco-sarcomatose complexe ou hétéromorphe, avec présence dans le sang de cellules, les unes atypiques et issues peut-être de la tumeur, les autres véritables éléments souches hématopoïétiques. Parfois même, pourraient se joindre des ganglions, les uns d'aspect sarcomateux (avec cellules de grande taille, fréquence des mitoses, noyaux monstrueux, existence de lacunes vasculaires, infiltration anarchique trans-capsulaire de la graisse périganglionnaire), les autres d'aspect lympho-leucémique (avec hyperplasie plus régulière, peu de mitoses). Enfin, plus rarement, mais le fait revêt un intérêt certain pour notre dogme, sur le même ganglion pourraient être retrouvées à la fois, une infiltration leucémique et une métastase sarcomateuse (Huguenin, Delarue et Saracino), ou encore une prolifération leucoblastique ganglionnaire, associée à une réticulo-endothéliose généralisée (Weil, Perles et Fourest).

L'origine des cellules du sang dans la leuco-sarcomatose a été discutée. Avec Sternberg, qui donna son nom à l'affection en 1905, on admettait qu'elles provenaient de la tumeur mère ; plus tard, à leur origine, fut incriminée l'hyperplasie diffuse du tissu leucopoïétique, c'est-à-dire la leucémie ; actuellement, les auteurs admettent, que les deux sources sont possibles.

Jean Bernard insiste sur le fait que la leuco-sarcomatose nous offre certains faits transitionnels, dans la longue chaîne qui unit leucémie et lympho-sarcome ; et les éléments de cette chaîne seraient les suivants : sarcome ganglionnaire isolé, puis lympho-sarcome avec formule sanguine leucémique, mais sans infiltration leucémique des centres hématopoïétiques (cette forme est discutée), ou bien lympho-sarcome avec infiltration leucosique des tissus hématopoïétiques, mais hémogramme normal ; enfin lympho-sarcome avec infiltration leucosique des organes et leucémie du sang.

Il semble donc bien que certains sarcomes lymphoblastiques ou réticulaires ou plasmocytaires, puissent s'accompagner, à un certain moment de leur évolution, soit de leucémie autonome, lymphoblastique, aiguë, hémocytoblastique, plasmocytaire, soit de simples décharges qualitatives et partielles de lymphocytes, d'hémocytoblastes, de plasmocytes, de myéloblastes, de cellules de Rieder, en petit nombre, avec un chiffre subnormal de leucocytes, souvent en fin de l'existence, avec envahissement seulement ante mortum de la moelle osseuse à la ponction sternale.

*
**

Là encore, les leucémies et sarcomes expérimentaux de l'animal nous offrent des cas similaires ou rapprochés, nombreux.

Si un authentique sarcome est, de façon prouvée, capable de se compliquer de leucémie, pourquoi un épithélioma serait-il donc, lui, incapable de réaliser par métaplasie de son stroma, une pareille transformation ?

Personne au monde, parmi les hématologistes, n'a refusé d'identifier sous l'étiquette de leuco-sarcomatoses, ces décharges sanguines terminales, d'hémocytoblastes, de lymphocytes ou lymphoblastes, de monocytes, de plasmocytes, au cours d'un lympho ou d'un réticulo-sarcome généralisé, d'une myélosarcomatose.

Ce qui est valable ici, pour les sarcomes, ne vaudrait donc plus là, pour les carcinomes ? vérité en deçà, erreur au delà ?

On ne saurait donc refuser vraiment le nom de carcino-leucémie, même aux formes frustes, atténuées, dissociées, terminales, des carcinomes, restés indéfiniment préleucémiques ?

D. — Les leuco-granulomatoses.

Nous devons dire quelques mots, sur les rapports qui nous semblent pouvoir exister, entre la granulomatose maligne et les leucémies. La question s'éloigne un peu des carcino-leucémies, et reste en retrait de notre étude, mais elle mérite mention et comparaison.

C'est notre Maître, le Professeur Guichard, qui, à l'instar des leuco-carcinomes, des leuco-sarcomatoses, a proposé ce terme

expressif de « leuco-granulomatose » pour définir une association possible de granulome malin et de leucémie.

Il semble exister, avec beaucoup de probabilité, « des aspects dits lymphoïdes et myéloïdes du granulome malin ». MM. Favre, Croizat et Guichard ont insisté sur ces formes en 1931.

Notre Maître a consacré la thèse de Front (Lyon 1939) à l'étude des « formes myéloïdes du granulome malin ».

Mais certaines formes de granulome malin de Hodgkin, dans lesquelles la rate est volumineuse ; où les nodules pathologiques sont verdâtres, chloromateux ; où l'hémogramme compte 50 % de polys et 30 à 40 % de myélocytes ; allant avec une leucocytose à plus de 100.000 ; ont été interprétés par ces auteurs comme d'authentiques formes myéloïdes de la granulomatose maligne, où la maladie histocytaire engendrerait de par sa propre influence, une réaction myéloïde autochtone.

De même, d'autres variétés de l'affection, allant de pair avec une leucocytose à plus de 100.000 et une lymphocytose sanguine massive, seraient des formes dites lymphoïdes du granulome de Hodgkin, avec histologiquement grande uniformité lymphocytaire, mais réaction réticulaire et rares cellules de Sternberg.

Mais il semble bien exister également d'authentiques observations de « leucémies et granulomes malins associés ».

Récemment, en 1964, MM. A. Guichard et M. Rochet, ont publié à la Société Anatomique, l'observation d'une femme, porteur de leucémie lymphoïde authentique pendant 5 ans et qui décéda au cours d'un ictère rétionnel. L'autopsie montra les ganglions d'un granulome malin certain du hile hépatique, associés à des infiltrations viscérales de leucémie lymphatique, des os, du foie et des reins.

Ce cas est à rapprocher, d'un malade de Scott (1957) où 8 mois avant le décès par maladie de Hodgkin, l'hémogramme initial montrait la présence de 160.000 leucocytes dont 96 % de lymphocytes. Mallarmé admet la coexistence ou la succession des deux affections, et discute le rôle de la radiothérapie du Hodgkin, dans le déclenchement de la leucémie.

Nous ne saurions et nullement, rejoindre pourtant l'optique de Custer et Bernhard pour qui toutes les affections hématologiques ne seraient que les flexions morphologiques de tumeurs

malignes mésenchymateuses, ne différant entre elles que par le type et le degré de maturation cellulaire.

Ainsi donc, à côté des variétés lymphoïde ou myéloïde simple de la granulomatose maligne, il existerait d'authentiques cas d'association de cette maladie et de leucémie véritable.

Le granulome malin serait donc capable de se compliquer de leucémie lui aussi, au même titre que certains sarcomes, et que certains carcinomes.

Abordons maintenant les problèmes de la terminologie chronologique et des réactions para-néoplasiques.

E. — Terminologie chronologique.

Serait-il besoin de rappeler ici, les divers termes utilisés au cours de notre exposé pour les associations morbides rencontrées ?

La « leuco-sarcomatose » de Sternberg est bien connue, le terme de « sarco-leucémie » proposé par Hirschfeld, pour désigner certains de tels états, a été rejeté et en particulier, par Fruhling ; et cependant, presque toujours, le sarcome précède l'invasion leucémique. A pareil ostracisme, nous ne souscrivons.

« Les épithélio-sarcomes » (ou carcino-sarcomes) sont également des lésions malignes classiques ; l'éventualité d'une transformation épithéliomateuse auprès d'un sarcome antécédent, pourrait être désigné sous le vocable de « sarco-épithélioma ».

Les associations de granulomatose maligne de Hodgkin et de leucémie seraient désignés par les termes de « leuco-granulomatose » ou de « granulo-leucémie » selon l'affection antécédente.

Enfin, les faits, que nous avons exposés dans notre thèse, recevraient le nom de « leuco-carcinomes » (leuco-épithélioma) et de « carcino-leucémies » (épithélio-leucémie).

Une telle terminologie, selon le temps et l'espace, bref chronologique d'inspiration, nous paraît suffisamment expressive, pour ne pas nous décevoir. En optique de clarté et de précision, elle mérite d'être gardée.

F. — Les réactions péri-néoplasiques.

L'interprétation des faits et l'étude pathogénique des carcino-leucémies, nous a montré la place éminente de la stroma réaction et du stroma cancéreux, dans le déterminisme de la leucémie au cours des cancers épithéliaux.

Il nous reste maintenant à dissocier, à la genèse des leucémies post-épithéliomateuses, deux sortes de processus réactionnels, retrouvés ici comme dans toute la pathologie des tumeurs malignes : les réactions locales péri-cancéreuses et les manifestations para-néoplasiques. C'est avec une stricte intention que, au conseil de notre Maître (A.G.), nous distinguons et formellement, ces deux processus.

1. *Les réactions péri-néoplasiques.*

Elles naissent dans les organes et les viscères, les parenchymes, tous les tissus, épithéliaux et conjonctifs de l'organisme, « au contact » strict de cellules cancéreuses. Elles sont à proprement parler, « directes ». Les unes sont communes, les autres méconnues.

Connues, elles sont, et habituellement, d'ordre « destructif », lytique ; amenant l'envahissement, puis la destruction, des ganglions, des organes, du tissu osseux lui-même, elles sont engendrées par les propriétés destructrices et envahissantes des cellules cancéreuses.

Elles appartiennent à la définition même du cancer.

Mais, bien moins étudiées, elles peuvent être, également, d'ordre « productif », « hyperplasique », soit « métaboliques », soit « cellulaires ». Peut-être seraient-elles alors engendrées par la production, la sécrétion, de métabolites (?), de corps cytogénétiques (?) (Lœper et Mallarmé), très particuliers, dans la cellule cancéreuse. Elles agiraient au contact et au voisinage immédiat de celle-ci.

Un degré de plus, ces métabolites seraient-ils capables de provoquer la cancérisation du stroma ? seraient-ils eux-mêmes cancérigènes ? L'enseignement théorique et pathogénique des carcino-sarcomes semblerait le prouver.

Certains esprits seraient au contraire plus enclins à incriminer la dégradation du terrain de l'hôte, de l'agent étiologique, inconnu du carcinome.

Mais quel que soit le facteur déclenchant, interne de ces réactions, encore pleines de mystère, elles restent strictement limitées au contact des cellules cancéreuses, soit dans le foyer primitif, soit dans les ganglions envahis, soit à l'intérieur des organes où ont diffusé les métastases.

Pareilles réactions productives, hyperplasiques, périnéoplasiques peuvent bien être également hématopoïétiques, lymphoïde dans la tumeur primitive et des adénopathies, myéloïde dans la moelle osseuse. Elles se rapprocheraient alors et sans détour, de nos carcino-leucémies.

Hématologiquement, cette réaction hématopoïétique périnéoplasique du stroma engendrerait alors l'érythroblastose, la myélocytose, l'éosinophilie du sang, que l'on rencontre au cours des carcinomes viscéraux.

Nous nous sommes expliqué plus haut sur sa véritable nature. Traduisant la réaction directement au contact des cellules cancéreuses périnéoplasiques, elle reste discrète, parcelle, effacée, modeste.

Elle est, à notre avis, l'éclaireur, le premier stade, éphémère et transitoire, de la leucémie retardée post-épithéliomateuse.

Elle est l'ombre, qui annonce l'approche de la leucémie. Mais du fait de la marche rapide du carcinome, celle-ci n'a presque jamais le temps d'apparaître.

Comme nous l'avons dit quelque part plus haut, de telles réactions ont déjà l'« âme leucémique » si elles n'en ont pas encore le corps... ni l'état-civil ou la personnalité, unanimement reconnues.

2. Les réactions para-néoplasiques.

Décrivons-les tout d'abord, avant de les situer dans le climat de notre étude.

Ces manifestations para-cancéreuses surviennent anatomiquement, de « façon indirecte », « loin et à distance » du carcinome primitif et de ses métastases, soit loin d'eux et sur des organes entièrement respectés par le néoplasme, soit encore elles apparaissent conjointement à un épithélioma strictement localisé, en l'absence de toute diffusion locale, régionale ou générale, ganglionnaire ou viscérale.

Parfois, séméiologiquement noyées dans le tableau des métastases et de la généralisation, elles demandent à être recher-

chées par un examen histopathologique dirigé. Elles sont dites de l' « infra-structure ».

Mais d'autres fois, cliniquement inaugurales dans le temps et l'espace, s'emparant du sceptre de la « supra-structure », elles devraient orienter la recherche dans la détection d'une tumeur maligne, encore localisée et qui ne demande qu'à rester cachée ; mais le plus souvent accaparant l'attention, elles paralysent toute recherche étiologique.

L'ablation du carcinome les fait disparaître, soit à jamais, soit pour un temps seulement, car elles réapparaissent quand réapparaît la métastase ; toutes preuves éloquentes de la relation de cause à effet qui, quoique indirectement, relie étroitement ces deux ordres si dissemblables de manifestations.

Prenant avant tout, et cette notion est importante, le masque de « pseudo-métastases » (A. Guichard), elles ne sont différenciées des vraies généralisations, que par le strict examen histopathologique, leur marche régressive, une évolution qui indéfiniment tarde à se dénouer.

Complicquant un cancer épithélial strictement limité ou localisé à un nombre restreint d'organes, de points ou de zones des organes de l'économie, elles ont le privilège de l'ubiquité, de l'universalité, des maladies tissulaires. Ainsi, se déclenchent dans l'ombre d'un carcinome limité, de véritables affections, soit hyperplasiques et systématisées, soit dégénératives et paraissant d'ordre dystrophique ou abotrophique. Elles ont une marche propre, elles semblent autonomes. Elles peuvent garder une évolution, en tout similaire à celle d'affections primitives, identifiées et connues, de survenue spontanée, de la pathologie humaine.

Depuis 1942, époque à laquelle il avait créé le terme, ultérieurement repris et partout admis, de « réactions paracancéreuses », notre Maître (A.G.) s'est intéressé à ces « réactions satellites et secondaires » des cancers, des épithéliomas. Il décrit ainsi et successivement l'ostéomalacie paranéoplasique (1939 et 1943), la myélose aleucémique mégacaryocytaire paracancéreuse (1943), le rhumatisme articulaire aigu et sub-aigu des cancers du poumon (1943), les adénomes parathyroïdiens et hypophysaires de l'ostéose cancéreuse et paracancéreuse diffuse (1946), la pancréatite d'amont du carcinome céphalique (1950), les neuropathies du myélome, les polynévrites

paranéoplasiques (1956). D'autres auteurs ont insisté sur ces lésions des glandes endocrines, du cervelet, du système nerveux (Garde, Aimard et Tommasi).

Les réactions hématologiques des cancers leur appartiennent en propre (P. Croizat et L. Revol, in Th. Bretin). En 1935, notre Maître (A.G.) avec MM. Paviot, Levrat et Plauchu, insistait sur ces cancers secondaires des organes hématopoïétiques. Et si ces « réactions myéloïdes terminales du sang dans les cancers » appartiennent aux « réactions dites péri-néoplasiques », les leucémies vraies des carcinomes revendiquent à n'en pas douter, le haut parrainage des « manifestations paranéoplasiques ».

Les leucémies des carcinomes possèdent vraiment tous les traits décrits plus haut de ces réactions paranéoplasiques.

Survenant en fin d'existence de la carcinose métastatique et dévoilées à l'hémogramme de dernier quart d'heure, elles sont du ressort de l'infrastructure.

Mais parfois, leucémies autonomes d'une seule localisation, elles lèvent le voile seulement à l'autopsie sur un carcinome viscéral localisé, inconnu jusque-là et caché. Elles sont de suprastructure.

Parfois précédées par une petite lymphocytose, par une petite myélose du sang circulant, engendrées toutes deux par la réaction péri-néoplasique au contact ; la grande leucémie post-carcinomateuse, lymphoïde, myéloïde ou aiguë, éclate au grand jour, quand apparaît le stade paranéoplasique à distance.

Quand elle naît, de façon primitive, c'est que le stade préalable de la lymphocytose, de la myélose, des réactions péri-néoplasiques, n'a été qu'éphémère, à peine en l'espace d'un matin, ou bien n'a pas été recherché, ou bien s'est laissé presque immédiatement submerger par la marée leucémique.

Quand seul ce stade prémonitoire se manifeste, c'est que l'évolution inexorable et rapide de la carcinose métastatique n'a pas laissé à la leucémie post-carcinomateuse, le temps d'apparaître.

Une fois le stade périnéoplasique déclaré et remplacé par l'étape paracancéreuse, ou bien lorsque cette dernière se manifeste brutalement loin du cancer originel responsable et sans commune mesure avec lui, la leucémie post-épithéliomateuse devient une maladie autonome, avec son indépendance, avec ses lois, ses traits, sa démarche avec des lésions

universelles et ubiquitaires dépassant de toute leur immense superstructure, le cancer, ses ganglions, ses foyers métastatiques tous nodulaires, localisés. Certes elle est déclenchée par le carcinome mais ayant acquis et du même coup, l'autonomie interne et la personnalité leucémique, elle déchire les traités et rompt toutes relations, nous n'oserions dire diplomatiques, avec le cancer épithélial auquel elle doit cependant le jour et qui pour elle, cesse alors d'exister.

Et là encore, comme pour toutes ces réactions paranéoplasiques, de même que devant une polynévrite, un syndrome cérébelleux, une séméiologie rhumatismale douloureuse, nous ne savons jamais avant l'examen histologique s'il y a polyradiculonévrite métastatique ou paranéoplasique, métastase cérébelleuse ou atrophie du cervelet, cancer ostéo-articulaire ou rhumatisme de sortie ; l'erreur serait, devant une telle leucémie post-carcinomateuse, lymphoïde, myéloïde, aiguë, de croire à une carcinose métastatique généralisée des ganglions, des os, du tissu conjonctif ; alors qu'une nouvelle maladie est née, autonome, individualiste, réclamant droit à l'existence, différente malgré son apparentement, du carcinome épithélial responsable de sa survenue.

La lecture des travaux consacrés aux cancers, sarcomes, leucémies, expérimentaux et de l'animal, est très loin d'apporter des arguments de poids contraires à une pareille conception.

La spéciale dilection et la curieuse réputation des carcinomes vis-à-vis des variétés respectivement lymphoïde et myéloïde des leucoses s'explique assez bien à notre sens.

Dans sa marche envahissante, le carcinome originel rencontre successivement et dans l'ordre, les ganglions lymphatiques, puis les viscères et la moelle des os ; en un mot, le tissu lymphoïde d'abord, le myéloïde enfin. S'il y a transformation leucémique du stroma du carcinome, la lymphose est obligatoirement plus fréquente et plus précoce ; la myélose, plus rare et plus tardive, l'association des deux, absolument contraire, à l'absolutif des lois... et à l'expérience pratique de l'exécutif.

Revol et Morel écrivaient déjà que la lymphocytose médullaire sans leucémie lymphoïde sanguine vraie au cours d'un épithélioma en voie de généralisation pouvait faire soulever le problème d'une réaction lymphoïde pananéoplasique de la moelle, prélude à une véritable lymphose.

Il est possible qu'un jour vienne (comme cela s'est produit pour beaucoup de maladies dont le profil évolutif s'est du tout au tout transformé du fait des actuels progrès thérapeutiques) où du fait de la prolongation de la survie des cancéreux ou de l'atténuation thérapeutique du potentiel de malignité des cancers épithéliaux, ceux-ci aient devant eux le temps de dépasser tout à loisir le stade de la réaction périnéoplasique et de devenir leucémigènes. Les carcino-leucémies augmenteraient alors de fréquence. Et ainsi apparaîtrait la plus belle justification souhaitable, des nombreuses pages écoulées et de la précieuse architectonique calculée, de ce travail inaugural.

ONZIEME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Leucémie chronique à monocytes avec 24.000 Globules blancs, 68 mono et 56 plaques réticulées dans le sang, 26 monos et sternogramme. Ostéomarmoréose avec dureté du sternogramme et biopsie osseuse confirmative et ostéose fissulaire costale de l'ostéomarmoréose. Evolution durant 7 ans 1/2. Après 5 ans 1/2, apparition d'un épithélioma prostatique avec métastases pulmonaires et métastase ostéocondensante en L1 avec à ce niveau carcinose ostéocondensante prostatique sur ostéopétrose leucémique antécédente. Guérison des métastases prostatiques par les œstrogènes et la radiothérapie.

OBSERVATION I.

Alphonse D..., contremaître. Obs. 2.263.

Cette observation a déjà été publiée en 1957 comme leucémie monocyttaire de marbre.

L'observation de ce jour représente la suite évolutive de ce même cas de leucémie monocyttaire marmoréenne, compliquée après 5 ans et demi d'évolution d'un épithélioma prostatique.

La leucémie, le cancer seront tour à tour envisagés, puis la synthèse.

I. Il s'agit d'une *leucémie chronique à monocytes à forme ostéomarmoréenne*, suivie 7 ans et demi, du 11 janvier 1955 à octobre 1962.

A. — *La première partie de l'évolution*, qui dura 1 an et demi, à l'âge de 58 ans, du 11 janvier 1958 au 17 juillet 1956, a déjà été publiée (Obs. III, pages 248-251), dans la publication : *Leucémies lymphomonocytaires à forme ostéomarmoréenne*, à propos de 4 observations inédites, par MM. Guichard, Pelloux et Bourrat, Lyon Médical n° 11, 17 mars 1957, pages 245-263.

Résumé.

Leucémie chronique à monocytes à grosse rate avec 24.000 leucocytes, 68 monocytes et 56 plaques réticulées dans le sang, 26 mono-au sternogramme, os blancs de marbre, très durs à la ponction. A la biopsie de la crête iliaque, ostéose hypertrophique de la corticale et des travées, rétrécissement des canaux d'Havers et des alvéoles médullaires ; certains alvéoles sont comblés de précipitations calciques.

B. — *Durant la deuxième partie de l'évolution* (qui dura 4 ans, de 59 à 63 ans, du 18 juillet 1956 au 28 juillet 1960) et qui est ici publiée, la leucémie monocyttaire de marbre évolua sous notre surveillance jusqu'à l'apparition d'un cancer de la prostate, le 28 juillet 1960. Le malade fut examiné par nous à la consultation du Pavillon N bis (Service Pr. Guichard), Hôpital Edouard-Herriot, les 15 janvier, 17 mars et 2 octobre 1957, les 5 et 25 mars 1958, le 1^{er} juillet 1958, les 17 février, 9 juillet, 17 et 27 novembre 1959, le 22 avril 1960.

1° Le sujet reçut durant cette période de juillet 1956 à juillet 1959, 28 comprimés de Misulban et 14 de Docémine par mois d'abord, puis 30 de myléran et 10 hémos-corbine par mois, puis 30 chloraminophène et 10 Docémine par mois, enfin même traitement un mois sur deux, puis 8 chloraminophène et 12 Docémine par mois tous les mois. Ce tout dernier traitement, suivi de février à juillet 1959, s'accompagna le 9 juillet 1959 d'une reprise de l'anémie (de 4.760.000 G.R. le 17 février 1959 à 3.900.000 le 9 juillet) et de la monocytose leucémique (les 47 éléments mononucléés du sang du 17 février 1959 avec 5 lymphos, 34 monos, 8 M, 10 plaques réticulées, pour 11.000 G.B., 53 polys (49 Net, 3 E et 1 B), ayant passé le 9 juillet 1959 à 61 éléments mononucléés du sang : 50 lymphos, 7 monos, 4 gM pour 8.800 G.B., 39 polys (35 N, 3 éosino, 3 baso). On doubla à nouveau le traitement et le 17 novembre 1959, il y avait 4.100.000 G.R., 9.000 G.B., 68 LM (5 lymphos, 43 monos, 20 monos), 12 plaques réticulées, 32 poly (31 N, 1 E).

2° Durant toute cette période, l'état général était excellent, activité professionnelle normale. Les éléments figurés du sang oscillèrent entre les chiffres extrêmes.

Les G.R. de 4.760.000 à 3.900.000.

Les G.B. de 11.000 à 6.000.

Les lymphos du sang de 5 à 50 %.

Les mononucléés du sang de 5 à 63.

Les plaques réticulées de 6 à 12 dans le sang.

Les polys du sang de 69 (66 neutro, 2 éosino, 1 baso), à 33 (31 N, 1 E, 1 b).

3° Sur les radiographies du thorax, on aperçut seulement le 11 août 1960 (mais rétrospectivement visibles sur tous les clichés antécédents de 1955 à 1960) l'existence de *fissures osseuses costales*

marmoréennes des 4° et 5° côtes gauches, véritable « Millkmann Looser costal de l'ostéomarmoréose », en tout semblables aux fissures osseuses costales de l'insuffisance respiratoire chronique, n'étant, à l'opinion du Dr Guichard, ni d'essence pneumique, ni leucémique, ni lymphomonocytaire, ni carcinoprostatique, mais en relation avec l'ostéomarmoréose, comme il en a été signalé dans la maladie des os de marbre. L'état marmoréen du rachis, thorax, bassin, crâne, fut régulièrement retrouvé comme en 1955.

C. — *Durant la troisième partie de l'évolution*, du 28 juillet 1960 à janvier 1962, la leucémie monocytaire évolua, *compliquée d'un carcinome prostatique* avec métastases pulmonaires et métastase vertébrale lombaire en L1, entraînant de violentes douleurs en ceinture.

Soit du fait de la thérapeutique dirigée contre le carcinome prostatique (Distilbène, mais surtout radiothérapie dirigée contre la 1^{re} vertèbre lombaire néoplasique) ; soit du fait du traitement continué de la leucémie (Myrélan, Docémine) ; soit du fait de la prépondérance évolutive actuelle de l'épithélioma prostatique sur la leucémie, la leucémie évolua vers l'amélioration dans le sang (mononucléose à 20 %, 4 lymphos, 12 MM, 4 GM, 80 polys dont 78 N et 2 E ; 3.650.000 G.R., 4.600 G.B. le 5 octobre 1960), alors qu'un médullogramme du 1^{er} août 1960 (Dr Morel) montrait une moelle pauvre, envahie de 60 à 80 % par les lymphocytes.

Le 13 juin 1961, état général excellent avec 4.570.000 G.R., 5.200 G.B., 24 mononucléés (6 L, 11 MM, 7 GM), 76 polys (70 PN, 5 E, 1 B).

II. — Après 5 ans et demi d'évolution de la leucémie monocytaire marmoréenne (de 58 à 64 ans 1/2, du 11 janvier 1955 au 28 juillet 1960), apparut à cette dernière date et 64 ans 1/2 d'âge, *un carcinome prostatique avec métastases vertébrales et pulmonaires*.

A. — Le malade revient le 28 juillet 1960, âgé de 64 ans 1/2, se plaignant depuis 1 mois de troubles vésicaux avec pollakiurie nocturne et 8 mictions sans dysurie, sans azotémie (à 0,40 le 28 juillet 1960 et le 10 janvier 1962), de violentes douleurs lombaires et en ceinture irradiées dans les cuisses avec douleurs à la marche. La douleur est peinte sur les traits du malade quand il marche. Il y a un point douloureux vertébral électif à la pression sur L1.

B. — En consultation au Pavillon V (Pr. Cibert), la *prostate*, très dure, est reconnue atteinte d'un *cancer* certain.

Les phosphatases sont normales : acides totales à 1,8 et 1,4. Unités AR prostatiques à 0,2 et 0,4. Unités AR les 28 juillet et 4 octobre 1960. Wasserman négatif dans le sang.

C. — La radiographie thoracique montre des *pommelures métastatiques multiples des deux bases pulmonaires*, dont l'une arrondie, à la base gauche. On peut en individualiser une quinzaine environ.

La radiographie du rachis lombaire face et profil montre que le point de départ des douleurs en ceinture lombaires et dans les jambes est dû à une vertèbre d'ivoire en L 1, nettement plus blanche et plus marmoréenne que les autres vertèbres blanches de la leucémie à monocytes sus et sous-jacentes connues depuis 5 ans, sans image géodique ni tassement du corps vertébral de L 1, ni lésion discale. Cette vertèbre d'ostéose associée d'ostéopétrose mixte par leucomonocytose et métastase carcino-prostatique n'a pas ses dimensions augmentées en hauteur ou en largeur par rapport aux vertèbres dorsales et lombaires sus et sous-jacentes, atteintes elles par la seule marmoréose leucémique, mais elle paraît plus massive et plus trapue, du fait de sa condensation plus marquée, mais aussi du fait que son bord antérieur, ses plateaux supérieur et inférieur ne sont nullement concaves ou échancrés comme chez ses congénères sus et sous-jacentes. (Voir page suivante synthèse).

D. — Le diagnostic porté élimina celui de leucémie pseudo-néoplasique en L 1 avec leucémie de la prostate et des poumons pour établir qu'il s'agissait d'une leucémie marmoréenne à monocytes compliquée après 5 ans d'évolution d'un carcinome prostatique ayant lancé des métastases pulmonaires d'une part et d'autre part, vertébrale lombaire en L 1 sous forme d'une vertèbre d'ivoire de nature mixte marmoréenne monocyto-leucémique d'abord, carcino-prostatique métastatique ensuite.

E. — Le résultat du traitement devait justifier amplement ce diagnostic par la suite. Du 28 juillet 1960 à janvier 1962, le malade fut hospitalisé ou revint dans le service du 28 juillet 1960 au 13 août 1960, du 3 octobre ou 10 octobre 1960, le 22 février 1961, le 13 juin 1961, le 9 janvier 1962, le 29 novembre 1962.

Contre ses douleurs lombaires, il reçut du 28 juillet au 13 août 1960 8 séances de radiothérapie locale dirigée sur le rachis lombaire en L 1. Les douleurs spontanées disparurent en un mois ; le 4 octobre 1960 il persistait des douleurs à la marche qui, après le Distilbène et le Stérogyl filé, en février, juin 1961 et en février 1962, avaient complètement disparu.

Après un traitement massif de Distilbène, le 6 octobre 1960, on constate le nettoyage complet des métastases pulmonaires qui, sur les clichés ultérieurs et à la scopie, en février 1962, n'avaient pas reparu.

F. — Durant ces deux années 1/4 d'évolution de leucémie-cancer de la prostate (du 28 juillet 1960 au 20 novembre 1962), le malade reçut (outre les 8 séances de radiothérapie lombaire en juillet-août 1960) du Rufol, Cathomycine, Frenandol, Thyroxine et surtout des doses massives de Distilbène (50 mg de Distilbène par jour, 14 jours en juillet-août 1960 ; puis d'août 1960 à octobre : du Distilbène 1 ou 2 jours par semaine ; puis d'octobre 1960 à février 1961 : 5 gouttes de stérogyl par jour, 2 jours de Distilbène

50 par semaine, chaque semaine et 2 jours de Misulban) et enfin, de février 1962 à novembre 1962 : 50 mg de Distilbène et 1.000 Docémine par semaine avec 5 stérogyl par jour.

En 1961 et le 9 janvier 1962 : nettoyage radiologique complet des poumons. La vertèbre d'ivoire L 1 persiste inchangée, carcino-prostatique et marmoréo-leucémique : la marmoréose leucomocytaire pure du crâne, thorax, bassin et des autres vertèbres rachidiennes dorsales et lombaires sont inchangées elles aussi, et il n'y a plus aucune douleur lombaire ni des membres inférieurs, 2 mictions nocturnes, excellent état général, il a repris son travail, quelques nausées.

G. — La leucémie monocytaire est stabilisée. Le 13 juin 1961, la monocytose du sang a disparu : 24 Lm (6 lymphos, 11 mm, 7 m), 76 polys (70 N, 5 E, 1 B), 4.750.000 G.R., 5.200 G.B. Les os blancs demeurent inchangés.

H. — Le 20 novembre 1962 : le sujet a présenté une phlébite du membre inférieur droit avec godet pour laquelle il a été mis aux anticoagulants. Le 20 novembre 1962 : T.A. à 21/22. Gynécomastie (due au traitement par le Distilbène), bon état général, absence de douleurs, scopie thoracique négative avec poumons clairs.

III. — *Synthèse diagnostique.*

Il s'agit là d'une de ces « *ostéopathies mixtes* » ou « *associées* », ou « *intriquées* » ou « *juxtaposées* » sur lesquelles l'un de nous a l'attention attirée depuis de nombreuses années. Leur domaine est vaste. De ces ostéoses mixtes, un groupe est représenté par les « *métastases osseuses sur ostéopathie antécédente* » et dans ce cas, il s'agit d'un cas à la double rareté, de *métastases ostéomarmoréennes* (ou ostéogène) *secondaire d'ordre prostatique*, en L 1, *greffée sur une ostéomarmoréose leucémique antécédente*, alors que d'après l'ordre de fréquence, on s'attendrait à rencontrer une métastase cancéreuse ostéolytique, greffée sur ostéopathie antécédente habituellement décalcifiante ou pagétique. Dans cette question des métastases, nous retrouvons encore ici un aspect, rarement observé, jamais encore publié, d'ostéopathie leucémique antécédente, compliquée d'ostéose métastatique cancéreuse, les deux ostéoses étant toutes deux ostéocalcifiantes.

RESUME.

Amputation du sein pour épithélioma du sein droit à 44 ans, en octobre 1960, avec radiothérapie locale et castration radiothérapique ; 8 mois plus tard, coma apoplectique avec 300.000 leucocytes, 16 hémocytoblastes dans le sang périphérique. Hémorragie cérébrale. Métastase hépatique de l'épithélioma et foie leucémique.

OBSERVATION II.

Mme J..., Vve Ch... Juliette-Victorine, 45 ans, employée, entre le 29 juin 1961 au Pavillon N bis, Service Professeur Guichard, Hôpital Edouard-Herriot ; décédée le 30 juin 1961. Observation F 7.646.

La malade est envoyée dans le Service par le Docteur Glenat pour coma apoplectique.

I. — Antécédents :

Les renseignements sont fournis par un membre de la famille qui nous apprend les faits suivants : le père de la malade est mort il y a quelques semaines de cancer à 70 ans. Elle-même a perdu son mari à la guerre en 1940 et elle a élevé seule son fils. En 1950, elle a été soignée en Sanatorium et par pneumothorax artificiel, pour tuberculose pulmonaire.

II. — L'affection actuelle :

Elle a débuté à 44 ans, *huit mois auparavant*, en octobre 1960, par un *néoplasme du sein droit* traité par le Docteur Mayer, à la Clinique Saint-Louis, par opération de Halstedt avec radiothérapie locale et castration radiothérapique. Elle en guérit très bien, sans adénopathie, sans récurrence, sans éléphantiasie du bras droit, avec bon état général. Elle se plaignait de bouffées de chaleur dues à la castration.

Depuis trois jours, baisse de l'état général, vomissements, fourmillements paresthésiques des mains et faiblesse des jambes, apparition du coma la veille de l'hospitalisation, le 28 juin 1961.

III. — A l'entrée :

a) Dans le Service, on trouve un *coma apoplectique* sans hémiplégie, ni signe déficitaire, faciès vultueux, respiration stertoreuse, écume rosée aux lèvres, coma flasque profond, rotuliens et achilliens obtenus ; pas de Babinski, mydriase bilatérale avec disparition du réflexe pupillaire à la lumière. Ni foie, ni rate, ni ganglions

perçus. T.A. à 15,5/7,5 ; pouls ralenti à 55. Cœur normal. Encombrement bronchique à l'auscultation pulmonaire, ni sucre, ni albumine dans les urines. La cicatrice de Halstedt droit est souple, non indurée, sans récédive, bras droit normal.

On porte le diagnostic d'ictus apoplectique par hémorragie cérébrale.

Le 30 juin 1961 : la réserve alcaline est à 49 volumes, azotémie à 0,75, glycémie à 1 g, Cl 95 mg, Na 156, K 3,4.

b) Mlle Barral, interne en Pharmacie, que nous félicitons de son esprit d'investigation et d'intérêt clinique, est intriguée par l'état de l'hémogramme et demande un examen de sang qui montre, le 30 juin 1961, matin même de la mort, *une leucémie aiguë myéloblastique du sang périphérique* : pour un pourcentage d'environ 300.000 *globules blancs par mm³* (par évaluation approximative) le sang renfermait 16 hémocytoblastes et 51 myéloblastes, 8 myélos, 4 métamyélos, 10 polyneutros, 6 lymphos, 4 moyens monos (Docteur Guichard).

Un examen pratiqué le même jour par le Dr Morel conclut à une leucose aiguë terminale paramyéloblastique.

La malade étant morte auprès 24 heures de séjour dans le Service, il n'a pu être pratiqué aucune numération de globules rouges ou blancs.

IV. — *L'autopsie* :

Pratiquée le 1^{er} juillet 1961 (par le Dr Alex), elle a montré un plastron sterno-costal sain, *sans récédive locale du néoplasme du sein*. Poumon gauche cerné de pachypleurite, normal ; poumon droit sain. Le foie est gros et renferme quatre nodules métastatiques, blancs marron cru, dont le plus important a un aspect en rosace des dimensions d'une pièce de 5 F, à centre nécrotique. Cœur, aorte, rate, reins, surrénales normaux.

Sous le crâne normal et intact, on aperçoit dans les deux hémisphères cérébraux, dans la région capsulaire, sous les ventricules, deux zones de ramollissement cérébral hémorragique formant une bouillie cérébrale, sans nodule métastatique. Lobe gauche du cervelet suspect d'infiltration néoplasique.

V. — *L'examen histologique* :

Pratiqué par le Professeur Guichard, au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté (AF 5.386), il a porté sur plusieurs fragments de foie, sur le cerveau et le cervelet.

1° *Le foie* présente l'aspect d'un foie leucémique avec métastases d'un épithélioma alvéolaire.

Le foie leucémique renferme de nombreuses cellules mononucléées à l'intérieur des veines portes dilatées, remplis par ailleurs d'hématies. Nombreux amas mononucléés leucémiques

groupés à forme nodulaire dans les espaces-portes, infiltration mononucléée diffuse à l'intérieur des lobules, dans les capillaires intertrabéculaires.

Au centre de la coupe, nombreux cordons et massifs cellulaires pleins de métastases d'un *épithélioma alvéolaire et acineux, probablement du sein* avec stroma réaction fibreuse, noyaux géants et monstrueux des boyaux. *Aucune infiltration leucémique n'existe dans la métastase et son stroma.*

2° *Le cerveau* présente une congestion capillaire modérée avec quelques hémorragies péri-vasculaires des gaines de Virchow-Robin. Aucun infiltrat leucosique n'est visible.

Sur un deuxième fragment, infiltration nécrotique et hémorragique importante avec, à la périphérie, microhémorragies en anneaux péri-vasculaires.

3° *Le cervelet* : aspect de congestion simple de la substance blanche avec micro-hémorragies péri-capillaires discrètes.

RESUME.

Femme opérée d'amputation du sein pour cancer. Huit ans plus tard, à 69 ans, elle meurt de bronchopneumonie avec métastases pulmonaires, histologiquement vérifiées ; l'hémogramme du dernier quart d'heure révèle, pour une leucocytose à 24.000, 94,7 granulocytes (avec 14,7 myélo, 21 métamyélo).

OBSERVATION III.

Mme Au... Marguerite-Marie, 69 ans (F 8.042), hospitalisée Hôpital Edouard-Herriot, Pavillon N bis, Service Professeur Guichard, le 19 février 1962, à 9 heures du matin. Décès le même jour, le 19 février, à 18 heures.

I. — *Antécédents.* — Cette malade de 69 ans a été opérée 8 ans auparavant, en 1954, à 61 ans, d'une opération d'Halstedt avec *amputation du sein gauche pour épithélioma probable.*

II. — *Entrée dans le Service* en état de grande misère physiologique : elle faisait 7 heures de ménage par jour come femme de ménage. Ayant contracté un *refroidissement*, une dizaine de jours auparavant, elle s'est soignée seule ; puis les voisins complaisants inquiets de son silence appelèrent le Service Police-Secours.

Elle entre dans le Service le 19 février 1962, à 9 heures, avec tous les signes d'une *bronchopneumonie* à forme bronchoplégique : farfottements, fièvre à 38°8, dyspnée, prostration. Teint bronzé et pigmenté de nature constitutionnelle ou Addisonnienne.

T.A. est à 11/7 ; pouls à 120. Cyanose importante, réflexes rotuliens, achilliens, pupillaires normaux. Pas de Babinski. Ni foie, ni rate, ni tuméfaction abdominale perçus. Pas d'adénopathie. *Aucune récurrence néoplasique sous la cicatrice mammaire gauche de l'opération d'Halstedt.*

III. — *Evolution.* — L'état de la malade s'aggrave vite et la malade meurt de cyanose et d'asphyxie le soir même de son entrée dans le Service, le 19 février 1962, à 18 heures.

IV. — *L'examen hématologique*, demandé par le Chef de service de façon expresse, sur la vue du teint bronzé, de l'altération de l'état général et sur le pronostic d'un décès prochain, devait montrer une formule *subleucémie myéloïde du sang périphérique avec 14,7 myélocytes neutrophiles, 21 méta myélo neutro, 59 poly neutrophyles* (soit 94,7 granulocytes), 0,66 érythroblastes (0,33 proérythro, 0,33 érythro baso), 0,33 plasmocytes et seulement 3,99 éléments mononucléés (1,3 lympho, 1 moyen mono, 0,33 grand mono, 1,33 F de transition), 1,67 plaques réticulées, 1 noyau isolé comptés sur 300 éléments le 19 février 1962, à 12 heures, 6 heures avant la mort, le 19 février à 18 heures).

4.210.000 G.R., 22.400 G.B.

V. — *L'autopsie* pratiquée le 21 février 1962 (Dr Alex) a montré une *hépatisation grise de la totalité du poumon droit. Le poumon gauche (du côté de l'amputation du sein de Halstedt) présente dans son segment antéro-supérieur des lésions nodulaires blanches individualisées d'aspect métastatique.* Le hile gauche présente deux adénopathies trachéobronchiques du volume d'une noisette et d'un pois que l'on prélève.

Foie, rate, reins, surrénales, cœur, aorte normaux.

Sur l'estomac, à la petite courbure verticale, il existe une petite exulcération superficielle cicatrisée, sur une muqueuse gastrique à gros plis.

VI. — L'examen histo-pathologique pratiqué par le Professeur A. Guichard (Lab. d'Anat. Pathol., Ay 1.506), a donné les résultats suivants :

1° *Broncho-pneumonie* pseudo-lobaire centrée par une grosse bronche avec alvéolites à polys, alvéolite fibrineuse, alvéolite congestive tout autour, aucune formation épithéliomateuse suspecte, fausse membrane fibrineuse de la plèvre.

Un second fragment de poumon présente l'aspect d'une broncho-pneumonie typique.

Un troisième fragment de poumon présente dans la corticale des boyaux épithéliomateux épithéliaux trabéculés d'un *épithélioma atypique* non glandulaire, non kératinisant ; ce nodule avoisine un pédicule bronchique avec la bronche et l'artère pulmonaire reconnaissables ; il existe à ce niveau une lymphangite cancéreuse très nette.

2° *La rate* présente des lésions de la rate vasculaire avec disparition de la majeure partie de la pulpe blanche et rate fibreuse.

3° *Le ganglion trachéo-bronchique*, reconnaissable à son pigment anthracosique, est normal d'apparence, sans épithélioma.

Un deuxième et un troisième ganglion ne renferment aucun épithélioma visible.

4° *Le foie* est normal, sans épithélioma ; aucune modification des cellules de Kuppfer, aucun état leucémique des capillaires sanguins intertrabéculaires.

5° *Muqueuse gastrique* normale, sans ulcération visible.

RESUME.

Carcinose métastatique d'emblée, venant d'un néoplasme de l'estomac, avec douleurs, fièvre devenue mortelle en 2 mois. Apparition 3 jours avant la mort d'une myélose sanguine avec 14,5 myélos, 3,5 métomyélos, 0,5 myéloblaste, 1 érythroblaste pour 10.200 G.B.

OBSERVATION IV.

Mme Du..., née F... Jeanne, 40 ans, épicière (F 8.594), entrée Pavillon N bis Hôpital Edouard-Herriot, Service Pr Guichard, du 4 octobre au 28 novembre 1962 et du 23 janvier au 11 février 1963. Décès ce jour.

Il s'agit d'une carcinose métastatique presque d'emblée, qui évolua en 2 mois environ, née d'un épithélioma gastrique.

Deux jours avant l'échéance fatale, une myélose subleucémique du sang fut découverte à l'hémogramme systématique.

I. — *La carcinose métastatique* à point de départ *gastrique* évolua en 2 mois seulement, jusqu'à l'échéance fatale. Les étapes furent les suivantes :

a) Deux ans avant la carcinose et l'entrée de la malade dans le Service, le 4 octobre 1962, un *choc psychosomatique*, en octobre 1960 se produisit : convalescence de grossesse, changement de profession, achat d'une épicerie, gêne financière à régler l'achat du fonds, surmenage professionnel. Ce choc psychosomatique chez une ancienne ulcéreuse de toujours déclencha le réveil de l'*ulcère gastrique* qui se manifesta par des crises périodiques de 5 à 7 jours, post-prandiales, précoces, calmées par l'ingestion alimentaire.

b) En pleine crise ulcéreuse, en septembre 1962, se manifesta une *périphlébite variqueuse* de la jambe droite. Un traitement de 7 jours à 1 Tromexane par jour entraîna, pour une Prothrom-

bine à 60 %, des hémorragies gastriques et intestinales avec anémie à 2.200.000, lesquelles firent chercher et découvrir l'ulcère sous forme d'une niche à l'antre, avec halo d'œdèmes et plis radiés. L'autopsie devait plus tard prouver cet ulcère.

Après 15 jours de traitement, nouvelle périphlébite variqueuse de la jambe gauche à bascule.

c) De fin novembre 1962 au 10 février 1963, soit pendant 2 mois, la scène clinique fut constituée de douleurs vives et de fièvre.

Les *douleurs* durèrent 2 mois, articulaires et musculaires, mobiles, à type d'arthralgies, de courbatures fébriles aux poignets, à l'épaule et à la nuque, au rachis. Echec de pénicilline, salicylate, corticoïdes, antipyrine, pyramidon.

Le 23 janvier 1963, raideur de la nuque et Brudzinski. Pas de graphie osseuse pratiquée.

Ces douleurs traduisaient la carcinose métastatique d'emblée, ainsi que devait le prouver la *sternoponction* qui, pratiquée quelques jours avant la mort (le 8 février 1963), montrait un tissu médullaire inexistant et de très nombreux et volumineux *amas de cellules fusiformes, amassées*, en traînées denses et superposées, certainement malignes, *en bancs de poisson* néoplasiques.

La fièvre, pseudo-septicémique, dura deux mois, du 1^{er} décembre au 11 février, avec sueurs, à 39°, avec clochers à 40°7 le 27 janvier, à 39°5 du 30 janvier au 2 février, à 40° du 6 au 10 février. Négativité de tous les examens de laboratoire : hémoculture, sérodiagnostics, électrophorèse. Echec de tous les antibiotiques.

d) Dix jours avant la mort, le 1^{er} février 1963, apparition de vomissements, nausées, aérophagie, constipation, ballonnement abdominal, gros foie dur et douloureux, ni rate, ni ganglions. Opacité hilare des deux poumons. Décès le 11 février 1963.

II. — *Une myélose subleucémique terminale* se manifesta 3 jours avant le décès.

a) *Le sang était normal 18 jours avant le décès* (du 11 février 1963), le 24 janvier 1963 : l'anémie était à 2.600.000, mais il y avait 5.800 G.B., 77 polys neutros, 14 lymphos, 3 moyens monos, 6 monos.

b) *Trois jours avant la mort* (le 8 février 1963), l'hémogramme montrait *une myélose subleucémique du sang* avec 14,5 myélocytes, 3,5 métamyélos, 0,5 myéloblaste, 1 érythroblaste ; 73,1 polyneutros ; 3,5 lymphos, 5 monos (Dr A. Guichard) pour 10.200 G.B.

c) Le sternogramme (le 8 février) montrait, comme il a été dit plus haut, une absence de tissu médullaire et de nombreux amas de cellules épithéliomateuses fusiformes, massées, en bancs de poisson néoplasiques. La ponction biopsie du foie (faite le 8 février) sera commentée plus bas.

III. — *L'autopsie*, pratiquée le 12 février 1963 par le Dr Alex, montra un ulcère gastrique et un *néoplasme abdominal* à point de départ inconnu *généralisé*. Foie énorme de 4 kilos avec formations carminées, indurées, polycycliques et en cartes de géographie d'aspect splénique. Vésicule biliaire infiltrée. Rate normale. Pancréas entouré de fissurations néoplasiques cireuses et lardacées. Reins normaux. Intestin normal. Au voisinage des deux reins, double formation néoplasique maligne (surrénales ?).

IV. — *L'examen histopathologique* pratiqué au Laboratoire d'Anatomie Pathologique montra trois sortes de lésions.

a) *Ponction biopsie du foie* AH 11.34.

Cinq fragments ont été aperçus, de parenchyme hépatique. Sur l'un d'eux, allongé, de grande taille, il existe dans un espace-porte, dans les voies lymphatiques distendues de cet espace-porte, des boyaux d'un *épithélioma métatypique*, à cellules fortement basophiles, tantôt cubiques, tantôt cylindriques, voire même fusocellulaires, du fait des voies lymphatiques dans lesquelles ces cellules sont contenues, embol lymphatique intra-portal d'un épithélioma métatypique.

Sur le fragment du parenchyme restant normal par ailleurs, ont été aperçues de grandes cellules dans un capillaire intertrabeculaire, cellules volumineuses à protoplasma éosinophile quadrangulaire d'aspect, renfermant à l'un des pôles un noyau plurilobé.

Sur les autres fragments, de plus petite taille, ont été aperçues trois autres cellules cylindriques, soit à noyaux bourgeonnants, soit à noyaux pycnotiques. Il s'agit soit d'histiocytes d'origine kuppérienne, soit de mégacaryocytes. Il ne semble pas s'agir de cellules épithéliomateuses. De nombreuses cellules de Kupfer sont hyperplasiées. Il existe de nombreux polynucléaires dans les capillaires du foie.

b) *La carcinose métastatique d'ordre gastrique* donna les résultats suivants (AH 1.162) :

— A l'estomac : épithélioma ulcéré multicapare colloïde à cellules en chaton de bague, de la muqueuse gastrique. Gros épaississement de la sous-muqueuse et infiltration de la musculuse par des cellules épithéliomateuses isolées, pseudo-inflammatoires. (1).

— Le foie présente de nombreux espaces-portes envahis par de gros boyaux épithéliomateux lymphangitiques. (2, 3).

— Vésicule biliaire : la muqueuse est normale ; toute la paroi profonde est envahie par un épithélioma du même type. Fibro-lipomatose hyperplasique de la paroi véritable, limite plastique de la vésicule. (3, 5).

— Ovaires fibreux avec kystes germinatifs de surface. (6).

— Pancréas normal : il présente certains lobules périphériques envahis par le même épithélioma hyperplasique, qui prend parfois ici un aspect alvéolaire colloïde. (8).

— Reins : normaux. (9).

— Capsules surrénales : reconnaissables à leur aspect général, nécrotiques et envahies par le même épithélioma. (8).

c) *Les organes hématopoïétiques* ont été étudiés (AH 1.162).

— Trois fragments de corps vertébral rachidien présentent des boyaux épithéliomateux dans le périoste. Aucune ostéoporose. Corticale normale, mais effondrée en plusieurs points par des coulées épithéliomateuses. La plupart des alvéoles médullaires sont remplies de tissu nécrotique au milieu duquel on rencontre quelques lambeaux conservés d'épithélioma anaplasique bien caractérisés. A la périphérie de quelques-uns de ces lobules, tissu fibreux médullaire renfermant de rares érythroblastes, des polynucléaires, des méga-caryocytes, et en certains points, de très nombreux plasmocytes. (7).

— Rate normale : follicules lymphoïdes, pulpe rouge sans métastase, ni éléments myéloïdes. (4).

— Le foie, outre la lymphangite épithéliomateuse des espaces-portes signalée plus haut, présente sur l'un de ses fragments un essaimage dans les lobules de cellules épithéliomateuses groupées ou distinctes.

Partout ailleurs, sur tous les fragments, dans les capillaires sanguins intertrabéculaires, on aperçoit des polynucléaires, de très nombreux éléments nucléés à noyaux en tache d'encre ressemblant à des érythroblastes, sans que le fait soit possible à affirmer sur coupe.

Sur un fragment de la profondeur de la vésicule, on retrouve dans le foie la même infiltration diffuse à polys et quelques méga-caryocytes schématiques. (3, 2).

RESUME.

Epithélioma du rein gauche avec métastases pulmonaires, pleurales et costales à forme ostéolytique. Le médullogramme, deux mois avant l'exitus, montrait une myélose, qui devait s'extérioriser dans le sang périphérique, quelques heures, la veille du décès, avec 2 métamyélocytes, 4 myélocytes, 2 cellules de Rieder, 5 cellules de Turc, 9 plaques réticulées.

OBSERVATION V.

M. Fa... Fernand, 58 ans, caviste, observation (H 10.711), hospitalisé Hôpital Edouard-Herriot. Pavillon N bis, service du Professeur Guichard, le 24-12-1962, jusqu'à son décès, le 5 mars 1963.

1° Antécédents : ils sont pauvres, mis à part un éthylysme ancien à deux litres de vin par jour.

2° Depuis un mois, est apparue une baisse très importante de l'état général, avec asthénie extrême, anorexie et amaigrissement de 8 kilos. Pâleur accompagnée de signes de cystite avec urines troubles et d'une tuméfaction pariétale latéro-thoracique postérieure gauche, de consistance élastique, adhérente au plan costal, douloureuse et de la dimension d'une demi-orange environ. Le foie est modérément augmenté de volume. Dans les urines, présence de pus ; azotémie normale à 0,40 g.

3° Les examens radiographiques montrent la projection de la masse pariétale sur la base pulmonaire gauche, avec ostéolyse de la 8^e côte. Une image analogue se projette sur l'omoplate droite, sans ostéolyse sous-jacente. Les radiographies du crâne, bassin et rachis lombaire, sont normales. A l'U.I.V., absence totale d'élimination du rein gauche avec gros rein gauche.

Le diagnostic de carcinome primitif du rein gauche avec métastase thoracique et ostéolyse costale est alors porté. Le malade est traité par transfusion de sang, antibiotiques et corticothérapie.

Fond d'œil normal, bacilloscopies négatives, sérologie de la syphilis négative.

Electrophorèse du plasma : albumine, 27,5 %, globulins et 2 globulins, 20 %, bêta globulins 29 %, gamma globulins 23 % le 11-1-63 et albumine 38 %, alpha 1 globulins 6,5, alpha 2,16 et bêta 13,5, gamma 26 le 31-1-63 avec 66 g % de protéinémie.

L'évolution se fit vers la cachexie avec apparition d'une pleurésie hémorragique gauche, dont le liquide contenait de nombreux lymphocytes, quelques polynucléaires, quelques leucocytes, sans réaction mésothéliale, ni cellules néoplasiques visibles.

La reproduction du liquide après ponction était rapide et le décès survint dans un tableau asphyxique le 5 mars 1963.

4° Les examens hématologiques font l'intérêt de cette observation.

Le 28-12-62 (deux mois avant le décès), il est noté une anémie à 1.800.000, avec globules blancs à 6.400 ; hémoglobine 8,1 ; polynéutros 77, polyéosino 1, lymphocyte 14, moyen mono 1, monocytes 7. *Le médullogramme est celui d'une myélose, 77 granulocytes* (dont 17 métamyélocytes et 33 polynucléaires par la série neutrophile, 5 myélocytes et 4 myélocytes éosinophiles, 8 myéloblastes, 5 pomyélocytes), 7 érythroblastes (2 polychromatophiles et 5 orthochromatiques), enfin un lymphocyte et 2 plasmocytes.

Les transfusions corrigèrent l'anémie, comme le montrent les hémogrammes successifs :

Le 16-1-63 : G.R. 3.870.000, G.B. 13.000, Hb 14,3 g %, polynéutros 76, lymphocytes 14, moyens monos 6 et monocytes 4.

Le 5-2-1963 : G.R. 5.400.000, G.B. 6.200, Hb 15 g, polynéutros 83, lymphocytes 5, moyens monos 4, monocytes 8.

Le 21-2-1963 : G.R. 4.180.000, G.B. 8.800, Hb 12,4 g.

Le 4 mars, soit *douze heures avant l'exitus*, un dernier hémogramme est pratiqué, dont la formule (Dr Guichard) montre 70 % de polynucléaires neutrophiles, 2 *métamyélocytes*, 4 *myélocytes*, 2 *cellules de Rieder*, 4 *cellules de Turck*, 1 lymphocyte, 7 moyens monos et 9 grands monos, ainsi que 9 *plaques réticulées*.

5° *L'autopsie* (Dr Gilly), pratiquée le 6 mars 1963, montre un épanchement pleural droit de 500 cm³ avec adhérences pleuro-pulmonaires, taches de bougie multiples confluentes sur le péricarde, la plèvre pariétale et la surface des poumons.

Le poumon droit est creusé de cavités de taille variable, nécrotiques, et totalement envahi par un tissu blanchâtre et hémorragique. Le poumon gauche est macroscopiquement peu atteint. La tuméfaction costale de la 8° côte, du volume d'une mandarine, est à contenu hémorragico-purulent.

Le foie (1.500 g) est sain en surface et à la coupe, de même que la rate, les capsules surrénales, le rein droit (250 g). Le rein gauche, très gros (500 g) est creusé d'une cavité purulente de la taille d'une grosse orange bordée par un tissu d'aspect néoplasique. Il n'existe qu'une bande très mince de tissu rénal reconnaissable.

Tube digestif et cœur sains.

Prélèvements : foie, rein gauche, 8° côte, poumon droit et gauche, côtes droites.

6° *Examen histopathologique* (Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Pr Guichard) AH. 1721 le 6-3-1963.

— Rein : Epithélioma trabéculaire et glandulaire à cellules éosinophiles du rein sans cellules claires ni aspect d'hypernéphrome.

La tumeur est très atypique, infiltrante et diffuse simulant un sarcome ; nombreuses mitoses et monstruosité nucléaires.

— Un fragment de foie grisseux est normal alors qu'un autre fragment de foie présente une métastase du même type histologique que la tumeur du rein. Ici elle est plus typique et la disposition glandulaire plus nette avec des boyaux glanduliformes à cellules cylindriques éosinophiles et lumière centrale.

— Un fragment de poumon est normal sans métastase.

— Os : ostéite raréfiante avec de très rares débris de lamelles osseuses perdues dans un tissu fibreux où l'on retrouve quelques rares cellules de l'épithélioma plus ou moins nettement visibles.

RESUME.

Epithélioma malpighien bronchique, métastatique aux ganglions hilaires médiastinaux, au foie, à la rate et au rachis, chez un insuffisant respiratoire chronique. Constatation 4 jours avant

le décès, d'une formule subleucémique du sang périphérique avec 23 600 globules blancs dont 13 % de lymphocytes et 56 % de moyens monocytes.

OBSERVATION VI.

M. Br... Théodore, 61 ans, retraité, hospitalisé du 26 janvier 1963 au 26 février 1963 et du 20 avril au 2 mai 1963 dans le service du Dr Chassagnon à l'hôpital Jules-Courmont.

1° *Antécédents* : Ce malade de 61 ans, a travaillé pendant 7 ans dans les usines de charbon de St-Etienne. Mis à part un éthylysme modéré ancien avec tabagisme, on relève essentiellement une dyspnée d'effort puis de repos, évoluant depuis une dizaine d'années et qui entraîne depuis 6 ans une invalidité de fait. Le sujet a été conduit à suivre un régime de restriction pondérale à cause d'une obésité à 94 kg pour 1 m 65.

2° *A l'entrée dans le service*, l'embonpoint (83 kg) de cet homme au faciès érythrocyanique, avec protidomégalie bilatérale, est encore remarquable. La dyspnée de type asthmatique et déclenchée par une surinfection bronchique avec expectoration mucopurulente, domine le tableau accompagné de quintes de toux et d'un mouvement fébrile à 39°. L.E.C.G. montre un rythme rapide à 110 avec bigeminisme spontané intermittent, tension artérielle à 15/7. Le foie et la rate ne sont pas perçus, aucune adénopathie périphérique décelée. La V.S. est à 40 %. Prothrombine 100 %, Mac Lagan 2,68, Floculation ++, anger ++, Rouge colloïdal +, protéines 75 gr et SG 1,30, BW négatif.

Grâce à un traitement corticoïde, antibiotique et aminophylline, l'état fonctionnel s'améliore. La constatation d'une atélectasie segmentaire du lobe inférieur droit, *avec adénopathies médiastinales en cheminée*, entraîne une demande d'examen complémentaires que le malade refuse et il quitte le service de son propre chef, très amélioré.

Le 20 avril 1963, son médecin traitant le fait hospitaliser à nouveau : le tableau est alors tout différent, dominé par de gros troubles de l'état général (anorexie, amaigrissement de 13 kg en deux mois, température permanente à 38°, teint terreux, VS 50 %). L'état cardiopulmonaire n'a pas beaucoup changé mais une matité de la base droite est apparue, de même qu'une voix bitonale et des douleurs lombaires très vives, continues, réveillées et augmentées par la toux.

Les divers examens permettent alors de porter le diagnostic d'épithélioma bronchique probable avec diffusion métastatique.

a) La radiographie thoracique confirme la présence d'une atélectasie du lobe inférieur droit sous un épanchement pleural (300 cm³ de liquide louche à la ponction) avec *progression des*

images d'adénopathies médiastinales en cheminée. Le creux sus-claviculaire gauche est bloqué par des adénopathies multiples, dures, confluentes, fixées.

b) Un examen O.R.L. objective une paralysie récurrentielle gauche.

c) Les radiographies face et profil de la colonne lombaire montrent un tassement de la première vertèbre lombaire, dont la structure est très remaniée par l'ostéolyse. Les autres radiographies du squelette (crâne, bassin, colonne dorsale) sont normales d'aspect.

L'état du malade s'aggrave rapidement et le décès survient le 2 mai 1963 dans un tableau dyspnéique avec grande cachexie.

3° *L'examen hématologique* pratiqué le 29 avril 1963, soit 4 jours avant la mort, devait montrer une formule subleucémique lymphoïde du sang périphérique avec 4 000 000 de globules rouges, 23 600 leucocytes dont 29 % de polynucléaires neutrophiles, 1 % d'éosinophiles, 13 % de lymphocytes, 56 % de moyens monocytes et 1 % de monocytes.

4° *L'autopsie* pratiquée le 3 mai 1963 (Dr Chassagnon) montrait une énorme masse occupant tout le médiastin et ayant envahi les deux hiles, adhérente en arrière à la colonne dorsale, avec ganglions plaqués dans les creux sus-claviculaires. Le foie était porteur de nombreux nodules métastatiques superficiels et profonds ; un nodule identique se remarquait à la surface de la rate ; de nombreuses métastases péritonéales sans rétrécissement de l'intestin, étaient visibles. Enfin, la première vertèbre lombaire était constituée d'un os assez friable. Prélèvement : poumon, foie, rate, péritoine, ganglions, os L1 et L2.

5° *Examen histologique* AH 3276. (Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté, Prof. Guichard).

Une vingtaine de fragments ont été examinés et montrent tous qu'il s'agit d'un épithélioma malpighien trabéculo-papillaire non kératinisant primitif des bronches, étendu au poumon, au foie, à la rate, aux ganglions trachéo-bronchiques, aux ganglions péripancréatiques et péri-duodénaux, aux os. Cet épithélioma est de structure malpighienne commune, boyaux pleins, anastomosés, sans globules épidermiques, ni kératinisation, mais avec mitoses et monstruosité, bourgeonnements nucléaires. Est bien visible la métaplasie malpighienne sous forme de cellules claires, à cadres. Les boyaux épithéliaux sont très souvent nécrosés en totalité ou en partie.

Nous étudierons dans les différents organes, d'une part, les éléments épithéliomateux et d'autre part l'infiltration lymphoïde associée

A. — *Le foie* : Il existe une volumineuse métastase de l'épithélioma précédent ; elle est séparée de la capsule de Glisson par une

mince portion de parenchyme hépatique comprimé. *La lymphose n'est absolument pas retrouvée dans le nodule épithéliomateux, ni dans le stroma de celui-ci.* On la retrouve par contre *dans le parenchyme hépatique intact.* Dans les espaces portes de celui-ci, se forment de volumineux îlots lymphoïdes de 100 ou 200 éléments. A l'intérieur des lobules hépatiques, on trouve dans la plupart de ceux-ci, dans les capillaires sinusiens, une infiltration isolée à lymphocytes de type leucémique.

B. — *La rate* présente une volumineuse *métastase carcinomateuse* uninodulaire du type précédent. Il existe dans les travées fibreuses qui séparent les travées épithéliomateuses, des îlots lymphoïdes modérément développés, ressemblant à la stroma réaction lymphoïde des épithéliomas. A la périphérie de la métastase, se retrouve le parenchyme splénique normal. Au voisinage, à distance et loin de la métastase, il existe certainement *une augmentation du nombre, de volume, des corpuscules lymphoïdes* et dans les cordons de Billroth une diffusion très marquée, certainement augmentée, des lymphocytes, mais avec persistance des sinus veineux normaux de la rate.

C. — *Os* : Plusieurs fragments d'os montrent un envahissement diffus des travées osseuses par le même *épithélioma*. Sur ces fragments d'os totalement envahis, aucune stroma réaction lymphoïde n'a été aperçue. Un fragment d'os non envahi par l'épithélioma montre des travées osseuses normales, séparées par une moelle hyperplasique, renfermant encore des vésicules adipeuses et constituées d'une part de mégacaryocytes érythroblastes et polys, mais surtout de *lymphocytes* prédominants submergeant presque tout le tissu.

D. — *Un fragment de ganglion lymphatique* est totalement envahi par l'épithélioma ; dans la stroma réaction fibreuse quelques îlots lymphoïdes relativement discrets.

E. — *La bronche* a toute sa paroi muqueuse endo, inter et extracartilagineuse envahie par le même épithélioma. La stroma réaction lymphoïde est très modérée comme dans tous les épithéliomas.

F. — *Le ganglion péri-bronchique* est envahi par l'anthraxose et l'épithélioma présente la même stroma réaction lymphoïde très discrète du tissu épithéliomateux.

G. — *Un ganglion lymphatique péri-pancréatique* est envahi par l'épithélioma. Il y a des plages entières de tissu fibreux séparant des noyaux épithéliomateux et qui renferment quelques éléments lymphoïdes tous raréfiés.

Un ganglion péripancréatique montre une invasion de celui-ci par un épithélioma, lequel se propage dans la sous-muqueuse duodénale sans ulcérer la muqueuse. La stroma réaction lymphoïde est très discrète.

RESUME.

Découverte au cours de l'examen préopératoire d'un sujet de 48 ans, porteur d'une sténose néoplasique sigmoïdienne, d'un état leucémique avec leucocytose à 39 500 dont 86 % de lymphocytes, sans adénopathies, ni splénomégalie, ni hépatomégalie, mais avec moelle lymphoïde. Exérèse chirurgicale d'un épithélioma glandulaire typique infiltrant sigmoïdien et constatation opératoire de la présence de nombreuses adénopathies mésentériques, histologiquement homogénéisées et leucémiques. Persistance 14 mois après l'intervention, bien supportée, des anomalies sanguines.

OBSERVATION VII.

M. R... Pierre, 48 ans, directeur d'usine. Malade adressé au Dr Lehman par le Dr Servot.

1° Antécédents :

Le père du malade est décédé en 1918 de grippe espagnole, sa mère est décédée à 70 ans de leucémie.

A part une pleuropneumopathie à 11 ans, on ne relève qu'une très ancienne fragilité intestinale (aggravée par des épisodes dysentériques au cours de la captivité en 1940-1944) et quelques rares poussées hémorroïdaires avec douleurs et rectorragies. En septembre 1960, après une angine, le sujet maigrit de 10 kgs puis se stabilise à son poids actuel (73 kgs) sans cesser son activité.

2° L'épithélioma :

En janvier 1963 les troubles intestinaux deviennent plus importants avec selles molles et fréquentes (4 jours), météorisme abdominal, peu de coliques, hémorragies accompagnant les selles. La radiographie colique avec lavement baryté pratiquée le 1^{er} février 1963 montre une lacune du côlon sigmoïde. La rectoscopie se révèle impossible étant donné l'état spasmodique du côlon. Une intervention est alors pratiquée (Dr Chattot) le 23 février 1963 qui confirme la présence du *néoplasme sigmoïdien* et met en évidence de *très nombreux ganglions mésentériques*. Par contre, foie et rate sont macroscopiquement normaux.

L'examen histologique, pratiqué au Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté par le Dr Plauchu, précise qu'il s'agit d'un « épithélioma glandulaire typique infiltrant diffus, pénétrant même les muscles du fragment sigmoïdien envoyé » (examen AH 1.555).

Les suites opératoires furent simples et en avril 1964, le sujet en bon état général mène une vie normale.

3° L'affection hématologique :

C'est au cours des *examens préopératoires* que fut mis en évidence un état leucémique lymphatique du sang avec, le 27 février 1963

(4 jours après l'opération) G.R. 4.800.000, VG 1, G.B. 39.500, PN 11, PE 1, M 2 et L 86 avec cellules lymphoïdes plus ou moins atypiques. Il n'existait pas d'adénopathies périphériques palpables, ni splénomégalie, ni hépatomégalie. Par contre, le *médullogramme* montrait, dans une moelle riche où les séries sont bien représentées, un *pourcentage élevé de lymphocytes adultes* et de cellules lymphocytaires plus jeunes dont la morphologie apparaît nettement pathologique (Dr Gerbay). Enfin, rappelons que l'intervention montrait, outre *deux ganglions du mésosigmoïde*, de *multiples adénopathies mésentériques*. Celles-ci, prélevées et examinées (Dr Plauchu), sont « inflammatoires et non leucémiques en ce qui concerne le mésosigmoïde. Les ganglions mésentériques sont de type leucémique, homogénéisés, ne contenant pas de centres clairs » (examen AH 1.555).

Devant la persistance de l'état leucémique, un traitement associant Prednisone et chloraminophène a été instauré.

Le 20 mai 1963, il persiste une petite fistule cicatricielle au niveau de la plaie opératoire, l'état général est bon avec reprise du poids antérieur, le transit intestinal est normalement rétabli. Temps de coagulation 10 minutes. Vitesse de sédimentation 6 %.

Le 12 novembre 1963, le sujet va très bien. Quant à l'hémo-gramme, il montre la persistance d'une leucocytose à 23.000 avec 67 % de lymphocytes. Voici un tableau résumant les constatations hématologiques successives.

	27-2-63	4-3-63	9-3-63	16-3-63	26-3-63	20-3-63	4-11-63
GR	4 800 000	4 800 000	5 200 000	4 700 000	4 300 000	5 200 000	5 400 000
Hb %	100	100	105	100	110	110	105
VG	1	1	1	1,05	1	1,05	0,95
GB	39 500	40 000	50 000	45 000	38 000	20 500	23 000
PN	11	15	10	17	13	23	30
PE	1	—	—	—	—	—	1
PB	—	—	—	—	—	—	2
M	2	—	—	—	—	1	2
L	86	85	90	83	87	76	67
Plaquet.	—	—	—	—	—	—	200 000

En avril 1964, l'état général reste excellent ; les constatations hématologiques sont identiques.

RESUME.

Découverte, 3 ans après le début d'une lymphose, d'un épithélioma du rectum alors que l'état sanguin est normalisé. Bon résultat immédiat du traitement chirurgical du carcinome.

OBSERVATION VIII.

M. Pa... Christophe, 61 ans, chauffeur mécanicien, malade traité au Pavillon O, Hôpital Edouard-Herriot, par le Dr Saubier. Hospitalisation du 14-3-63 au 24-4-63 et du 26-3-63 au 16-7-63.

Antécédents.

Fracture des deux avant-bras à 8 ans (pseudarthrose). Tumeur blanche du coude gauche à 8 ans avec ankylose et en même temps adénopathies cervicales bilatérales tuberculeuses fistulisées ayant laissé des cicatrices d'aspect typique.

A 30 ans : hémorroïdectomie.

A 55 ans : ulcère variqueux de la jambe gauche. Troubles vasomoteurs des extrémités type maladie de Raynaud.

2° La leucémie lymphoïde.

Elle est découverte en mars 1960, et traitée à la clinique d'hématologie (Pr. Croizat). Il s'agit d'une *forme subleucémique* avec *leucocytose variant de 8.000 à 20.000* et *lymphocytose de 40 à 60 %*. *Adénopathies axillaires, inguinales, cervicales indolores, dures, bien limitées.*

Splénomégalie constatée en août 1960, puis non retrouvée. En septembre 1962 on constate un état sanguin à peu près normal, en dehors d'une anémie, des œdèmes des membres inférieurs. Les phénomènes vasomoteurs des mains persistent. Le malade relève d'un zone intercostal gauche.

Le 15-3-1963, l'hémogramme est le suivant : G.R. 4.460.000, Hb 93 %, VG 0,36, G.B. 12.800, PN 60 %, PE 3 %, L 21 %, MM 4 %, M 12 %, TS = 3', TC = 9'.

Prothrombine 58 % ; Ionogramme normal.

Le malade présente un état général moyen avec un poids de 56 kg pour 1 m 66, T.A. 11/7, pouls régulier et apyrexie.

3° L'épithélioma.

Le malade est hospitalisé le 26 mars 1963 à la suite d'une recrudescence des troubles hémorroïdaires, auxquels s'ajoutent un syndrome rectal évoluant depuis environ 6 mois (douleurs à la défécation, faux besoins sans troubles du transit ni rectorragies). Le TR perçoit la *tumeur rectale*, infiltrante et multinodulaire. Une

biopsie rectale est pratiquée sur la tumeur, dont l'aspect macroscopique évoque celui du néoplasme (le 15-3-63). L'examen histologique montre « un *épithélioma pavimenteux* formé de lobules de cellules peu différenciées avec nombreuses mitoses. Cette tumeur est accompagnée d'un stroma formé de cellules lymphoblastiques ou s'observent quelques mitoses et d'assez nombreuses anomalies cellulaires » (Pr. Agr. Feroldi, examen AH 1.961).

Il est alors procédé à un traitement cobaltothérapique et le sujet reçoit, du 27 mars 1963 au 23 avril 1963, 3.000 /T sur la région anale.

Le 1^{er} mai 1963, le Dr Saubier pratique une *amputation périnéale du rectum* avec création d'un anus iliaque gauche. L'examen de la pièce montre un petit néoplasme sus-sphinctérien bien limité. Une biopsie est alors pratiquée dont l'examen histologique montre (AH 3.985, Pr Feroldi) : « le fragment examiné est bordé par la muqueuse rectale, celle-ci est assez irrégulière, elle possède des glandes normales dans un chorion œdémateux et par places discrètement infiltré de cellules mononucléées. Ces infiltrats sont particulièrement importants en un point où s'observe une invagination de la muqueuse et un profond remaniement du chorion. *L'infiltrat est constitué de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules mononucléées difficilement identifiables.* Ces éléments cellulaires sont dans un tissu conjonctif tantôt lâche, tantôt fibrosé. Ces lésions intéressent le chorion sous-muqueux, pénètrent largement dans la musculature qui est partiellement fibrosée et dissociée par ces infiltrats inflammatoires œdémateux. On ne voit pas de tumeur maligne épithéliale sur le fragment examiné. Par contre, il est difficile de dire si ces infiltrats sont purement inflammatoires et réactionnels, ou s'il persiste des cellules leucosiques ».

Les suites opératoires sont très simples et le 16 juillet 1963, le malade part en convalescence.

CONCLUSIONS

1. Il est peu fréquent de rencontrer en clinique humaine, une association morbide de cancer épithélial et de leucémie. La rareté en diminuera probablement par la généralisation systématique de « l'hémogramme du dernier quart d'heure ». Huit observations personnelles sont relatées.

2. Il y a cinq variétés d'apparition possible de cette symbiose. Mais deux d'entre elles et deux seules mériteront d'être retenues : la leucémie précessive d'une part (avec probablement la plupart des cas de cancers découverts à l'autopsie des leucémiques) et le carcinome préleucémique d'autre part (avec la totalité des cas publiés comme leucémies contemporaines des métastases d'un cancer primitif opéré ou non). Les observations restantes relatées, de carcinome et leucémie contemporains, rentreraient alors obligatoirement dans l'un ou l'autre de ces 2 groupes.

3. Au cours de ces deux éventualités chronologiques, l'association épithélioma-cutané et leucémie lymphoïde, ou inversement, mérite d'être signalée d'emblée et très à part. Elle a sa personnalité tranchée, stéréotypée, mystérieuse. Mais infiniment plus dignes d'intérêt sont en regard les épithéliomas viscéraux associés à une leucose, lymphoïde ou autre.

Dans ces deux mêmes modes également, la leucémie lymphoïde arrive en première ligne de fréquence, très loin avant la myéloïde, puis la forme aiguë. Les carcinomes, extra-cutanés et viscéraux, atteignent d'abord l'estomac, puis le côlon et le rectum, puis les bronches, enfin la prostate.

4. La première éventualité chronologique est un peu la moins fréquente, elle est de beaucoup la plus étudiée. La leucémie précède, le cancer épithélial suit. La terminologie réclame alors l'expression de « leucémies-carcinomes » (« leu-

cémies-épithéliomas »). La leucose, maladie première, évolue longtemps, souvent plusieurs années, avant le cancer et la symbiose, qui ne sont parfois reconnus qu'à l'autopsie. De façon absolue, elle leur impose son propre sceau évolutif. Le cancer, signalé par ses propres signes fonctionnels, est cliniquement découvert au gré de la recherche des localisations viscérales de la leucémie. Au microscope, le stroma conjonctif de l'épithélioma, dépendance de l'archéo-stroma de l'hôte leucémique, est infiltré par les exsudats cellulaires de la leucose.

5. Plus fréquente, plus intéressante surtout, mais peu travaillée des auteurs, est la deuxième modalité chronologique de l'évolution. Il y a carcinome préleucémique. La rigueur terminologique réclame l'appellation de « carcinome-leucémie » (ou épithélioma-leucémie). La maladie seconde : la leucose, apparaît moins longtemps que dans l'éventualité précédente, après la maladie première, que la tumeur mère n'ait pas été ou ait été extirpée chirurgicalement. C'est le carcinome qui commande la marche des événements. La leucémie apparaît le plus souvent en décharge terminale, souvent contemporaine des métastases. La symbiose brûle les étapes. A ce schéma évolutif trop rigide, il est cependant des exceptions.

Mais de ces leucémies post-cancéreuses, deux éventualités sont à considérer.

Aucun doute n'est permis, quand à la perturbation qualitative de l'hémogramme se joint une leucocytose massive de 100.000 à 300.000 globules blancs. Il y a « leucémie vraie » du cancer. C'est quelquefois l'examen anatomopathologique qui découvre les exsudats leucémiques des organes, envahis ou respectés du carcinome, et qui attire l'attention rétrospective sur l'hémogramme. L'infiltration leucémique, ici, par contre, respecte le néostroma de la tumeur et de ses métastases.

Mais que dire des « états dissociés et frustes », dont la leucocytose est normale ou ne dépasse pas 20.000 ; dans lesquels, seule la formule qualitative lymphoïde ou myéloïde du sang circulant signe l'altération, et encore bien souvent en décharge terminale aux dernières heures de l'existence ; de ceux où seul l'hémogramme est quanti ou qualitativement ou de ces deux façons, perturbé sans aucune altération histologique leucémique des viscères ; de ces observations dans lesquelles les

ganglions lymphatiques régionaux ou de la totalité des carrefours, superficiels et profonds, le foie, la rate, le rein, la moelle osseuse, sont le siège d'exsudats leucémiques, absolument distincts de la stroma-réaction inflammatoire habituelle des nodules cancéreux, que le sang circulant en pareil cas soit modifié ou reste sain.

La plupart des auteurs n'hésitent pas à croire qu'il s'agit là de simples « réactions hématologiques » ou « tissulaires au cours des cancers épithéliaux », encore qu'il accordent assez facilement le privilège de l'existence aux lésions de lymphose, pour la refuser et absolument à celles de la myélose.

Personnellement, nous aurions tendance à ne pas refuser à de telles réactions et souvent à la myélose, la reconnaissance ; à leur accorder même l'appellation et la signification de « leucémies dissociées véritables du cancer épithélial », tout en nous refusant et absolument à l'emploi du terme « leucémoïde », de par la rigueur obligée de l'expression.

6. L'étiologie de cette symbiose appelle à son secours des facteurs variés.

La remarquable fréquence et personnalité de l'éventualité épithélioma cutané, lymphose leucémique ou inversement, est notée, mal expliquée.

La relativement longue évolution des lymphoses, leur habituelle survenue à l'âge adulte qui est aussi celui des cancers épithéliaux, expliquent la prédominance nette de la leucémie lymphoïde dans l'association. Pourquoi ne pas ajouter le tropisme certain du carcinome pour le terrain lymphoïde, pour les ganglions lymphatiques.

Le cancer épithélial se révèle sans conteste un facteur étiologique de leucémie subséquente et en contrepartie, les leucoses, devront désormais figurer au bas de la liste des états précancéreux.

La trop rapide évolution du cancer et de ses métastases, l'usage des substances caryoclasiques, agents puissants de leucopénie, de même que de la radiothérapie, expliquerait la rareté de l'incidence leucémique post-cancéreuse. Et par contre, dans d'assez nombreux cas, la leucémie survient chez des sujets traités pour leur carcinome par radiothérapie (carcino-radio-leucoses, leuco-radio-carcinomes).

Un facteur de prédisposition de terrain semble reconnu pour les cancers épithéliaux. N'en existerait-il pas un également pour les leucémies ? Les deux ne pourraient-ils pas voisiner, interférer, se dégrader ?

De cette optique, l'étude du sarcome, des leucémies, du cancer, expérimentalement réalisée chez l'animal, offre des faits parfaitement similaires, nullement contradictoires.

7. La pathogénie d'une telle symbiose mettrait en jeu soit un facteur d'association, soit de dépendance.

En cas de leucémie pré-carcinomateuse, il s'agirait d'une « association » véritable ; soit de « coïncidence » due, s'il était possible, au hasard morbide ; soit de « coexistence », terme qui implique la prédisposition de terrain, qu'il y ait identité, communauté, parenté ou dégradation de celui-ci. Le terme de « leuco-carcinome » (« leuco-épithélioma ») serait justifié.

Mais en cas de leucose post-carcinomateuse, jouerait le principe de « dépendance » et de « subordination ». Pourquoi ne pas admettre que dans certains de ces cas, la simple réaction hématologique seconde au cours du carcinome n'atteigne pas à la signification d'une véritable « stroma-réaction leucémique du cancer épithélial ». Elle apparaîtrait aussi bien au niveau local (au contact même ou au sein de la tumeur, de ses nodules et de ses métastases), qu'au degré régional (en des ganglions lymphatiques ou en des organes dépendant topographiquement du siège initial de la tumeur, mais respectés d'elle et de ses métastases), ou qu'à l'échelon régional (qu'il y ait ou non diffusion de la tumeur à la totalité ou à l'un seul des organes de l'hématopoïèse). Ainsi rentreraient dans l'orbite de ces « carcino-leucémies » (ou « épithélio-leucémies »), selon la terminologie, ces « leucémies dissociées des carcino-mes », dont nous avons parlé.

8. La valeur nosologique de cette symbiose et de l'interprétation que nous en proposons, mérite d'être soulignée.

De tels cas se rapportent au grand chapitre de la « dégénérescence maligne du stroma des cancers épithéliaux ».

L'étude des « carcino-sarcomes » (« épithélio-sarcomes ») nous montre que le stroma conjonctif de certains épithéliomas peut se cancériser et engendrer un sarcome.

Dans les « leuco-sarcomatoses », le stroma conjonctif du

sarcome peut être à la base de certaines leucémies ou états leucémiques du sang.

Il en est de même de certaines granulomatoses malignes qui associées selon un mode histologiquement prouvé, à de véritables leucémies, mériteraient le nom de « leuco-granulomatoses ».

Pourquoi le stroma de certains cancers épithéliaux ou les organes hématopoïétiques au cours de tels cancers n'engendreraient-ils pas, en de rares cas, mais comme les syndromes précédents, de vrais carcino-leucémies.

Et selon la primauté de survenue réciproque dans le temps, du cancer épithélial, du cancer conjonctif ou de la leucémie, ainsi pourrait-on parler dans ces cas de carcino-sarcomes ou de sarco-carcinomes (épithélio-sarcomes et sarco-épithéliomas) ; de leuco-sarcomes ou de sarco-leucémies ; de leuco-granulomatoses ou de granulo-leucémies.

De telles leucémies dissociées ou vraies, post-cancéreuses, rentreraient, selon qu'elles donnent des lésions strictement au contact des nodules cancéreux ou bien à distance, dans le groupe des réactions sanguines et hématopoïétiques « péri » et « para-néoplasiques ».

A toutes ces réactions pathologiques, les carcino-leucémies peuvent être utilement comparées.

9. En l'absence de toute définition biologique scientifique absolue du cancer épithélial, des leucémies et de leur agent étiologique exact, il n'est pas possible d'aller plus loin. L'interprétation que nous proposons a le mérite de reposer sur des bases histo-pathologiques précises.

Vu :
Le Doyen,
J. F. CIER.

Vu :
Le Président de la Thèse,
GUICHARD.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 22 Mai 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALEXANDRE. — *Thèse Paris 1887* (cité par Hayem).
- ANGUS H.B. et GUNZ F.W. — Chronic granulocytic leukemia with cancer. Report of case. *Blood* 1963, 22, 88-91.
- ASKANAZY M. — Leucémie et Tumeur. *Schweiz. Med. Wschrnschr.*, 1940, 70, 29-34.
- AUBERTIN. — Sur un cas de leucémie lymphoïde chronique sans augmentation de volume de la rate ni des ganglions. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, 3, 89-92.
- AXELROD R.A. et BERMAN L. — Multiple squamous cell carcinoma of the skin associated with chronic lymphocytic leukemia. *Arch. Derm. et Syph.*, 1949, 60, 625-628.
- BARIETY M. et BOIRON M. — Manifestations hématologiques des cancers bronchopulmonaires primitifs. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 889-891.
- BARNARD. — Nature de la leucémie et interrelation entre les affections néoplasiques. *New York State J. Med.*, 1947, 47, 2703.
- BARRET W.D., MILLER K.T. et FESSENMEYER C.R. — Cancer multiple. Etude de 36 malades. *Surg. Gyn. et Obst.*, 1949, 89, 767-774.
- BEQUEREL. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 26-12-1956, 50-54.
- BENNET. — Leucocythemia, 1852 (cité par Bousser et Mathé).
- BERK C.M. et MOVITT C.E.R. — Leukemia complicated by cancer. *M.J. Clin. Path.*, 1945, 15, 246-249.
- BERESFORD O.D. — Chronic lymphatic leukemia associated with malignant disease. *Brit. J. Cancer*, 1952, 6, 339-344.
- BERNARD A. et LEDOUX. — Sur un cas d'association de cancer du rectum et de leucémie myéloïde. *Journ. Scie. Méd. Lille*, 1960, n° 12.
- BERNARD Jean. — Polyglobulies et leucémies provoquées par des injections intramédullaires de goudron. *Thèse Paris*, 1936, n° 80.
- BERNARD Jean et LERRESLE. — Le sang et les organes hématopoïétiques. *Encyclopédie Méd. Chir.*, tome 14.
- BERNARD Jean et MASSE M. — Les leucoblastoses médullaires non leucosiques. *Le sang*, 1947, 18, 234-242.
- BERNARD Jean. — L'association épithélioma-leucémie. Analyse in *Presse Médicale*, 1964, 18 janvier p. 195.

- BICHEL J. — Lymphatic leuķosis by carcinoma of the stomach. *Folia Haemat.*, 1940, 64, 91-96.
- Lymphatic leuķemia and lymphatic leukemoides states on cancers of the stomach. *Blood*, 1949, 4, 759-76.
- BLESTKINA T.G. et TOLUZAKOF V.L. — Rare case of œsophageal carcinoma combinated with chronic myeloid leuķosis. *Vop Onkol*, 1963, 9, 101-103.
- BOIDIN, WORMS, DAVOIGNEAN. — Lymphomatose typique à évolution maligne. *Bull. Mém. S. M. H. Paris*, 1928, 1330-1336.
- BOIRON M. — Désordres sanguins provoqués par les radiations. *Traité des maladies du sang* de J.Bernard, 1957, 820-830.
- BOQUIEM, MERNEIS y GUENEL J.P. — Leucémie lymphoïde avec tumeur gastrique terminale après 4 ans et demi d'évolution. *Soc. Franç. Gastroent.*, 12 octobre 1958.
- BOUDER H.-J. — Les réactions sanguines leucémoïdes. *Thèse* Bordeaux, 1958, n° 203.
- BOURDIAL, LALLEMAND et SARFATI. — *Annales O.R.L. Paris*. Masson éd., 1959, 10, 983-985.
- BOUSSER J. et MATHÉ G. — Association du cancer épithélial et de lymphomatose (leucosique ou non). *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 14, 821-827.
- BRETIN P. — Contribution à l'étude du myélogramme dans les cancers secondaires des os. *Thèse* Lyon, 1951-52.
- BRENNER A.J. et EPSTEIN B.S. — Leucémie lymphoïde compliquée par un cancer gastrique. *Soc. J. gastro.*, 1956, 25, 115-124.
- BRUCKNER. — Lymphatische leuķinie und Partiocarcnom. *Arch. fur gyn.*, 1934, 157, 619-621.
- BUCHER. — Carcinome prostatique et leucémie lymphoïde. *J. Cancer. Res.*, 1934, 21, 809-811.
- BURG K.M. — *Deutsche Med. Wchschr.*, 1924, 1, 881-882.
- CABOT R.C., POINTER F.M. — Hemorrhagic pleura effusions associated with a leuķemoid. Blood picture. *New England J. Med.*, 1933, 209, 402-404.
- CATTAN et DELAVIERRE. — Association d'un cancer gastrique et d'une leucémie lymphoïde accompagnée d'anomalies des protéines sériques. *Arch. mal. app. dig.*, 1958, 1226-1236.
- CAZAL P. — Les syndromes médullaires topographiquement dissocies et l'intérêt des ponctions médullaires multiples. *Le Sang*, 1950, 21, 460-464.
- CHALMERS J.A. — Deux cas de dysgerminomes ovariens. *J. Obst. and Gyn. Brit. Emp.*, 1950, 57, 437-441.
- CHEVALLIER P. — Les odoleucoses. *Le Sang*, 1942, 15, 587-592.
- CHEVALLIER P. et DESVIGNES. — Aspect leucémique du sang et de la moelle dans un cas de cancer du rectum. *Bull. Mém. S.M.H. Paris*, 1946, 62, 594.
- CHRISTOL D. — Les frontières des leucoses. *Revue du Praticien*, 1955, 5, 2603-2612.

- CIBA. — Symposium on leukemia research. Londres, 1954.
- CLAY A., CALVET G., DEMAILLÉ A., ADENIS L. — Hépatome et leucose lymphoïde. *Presse Médicale*, 1962, 70, 2072.
- CORNES J.S., JONES T.G. et FISCHER G.B. — The incidence of carcinoma in patient dying from leukemia, malignant disorders of plasma cells and malignant lymphoma. *Brit. J. Cancer*, 1961, 15, 200-205.
- CROIZAT, NOEL, REVOL. — Hématologie clinique, 1951.
- CUSTER R.P. et BERNARD W.G. — The interrelationship of Hodgkin's disease and other lymphatic tumors. *The Sm. J. of Med. Sc.*, 1948, 216, 625-642.
- DARON P. et PIZZOLATO P. — Leucémie aiguë avec un cancer à cellules géantes de la thyroïde. *Arch. path.*, 1951, 51, 72-75.
- DELARUE, TUBIANAC M. et DUTREIX J. — Cancer de la thyroïde traité par l'iode radioactif. Terminaison par une leucémie aiguë après une amélioration importante. *Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer*, 1953, 40, 263-271.
- DELCOURT R. — Les tumeurs doubles à tissus histologiquement différents. *Bull. Ass. Fr. et cancer*, 1943, 31, 128-142.
- DELCOURT R. et VAN VLIET P. — Coexistence d'une leucémie lymphoïde et d'un carcinome. *Actoc. Med. scand.*, 1944, 119, 47-56.
- DENOIX P. — Importance des relations hôte tumeur dans l'évolution des cancers humains. *Rev. Fr. Et. Clin. et Biol.*, 1962, 7, 241-245.
- DENOYER. — Cancer du larynx et leucémie. *Ann. de Lar. Otol.*, 1936, 36, 185.
- DESAIVE P. — Considérations anatomopathologiques et statistiques à propos de 207 cas de cancers multiples. *Revue Belge Path. et Méd. exp.*, 1947, 18, 173-243.
- DIKERMAN. — Epithélioma bronchique et leucémie lymphoïde. *Thèse Paris*, 1949, n° 232.
- DOUBROW S., ROUX M., CHATELIN Cl. — La maladie cancéreuse et les problèmes d'immunologie. *Presse Médicale*, 1959, 67, 1252-1262.
- DUBOIS et FERRIÈRE. — Leucocytose carcinomateuse pseudo-leucémique. *Le Sang*, 1938, 12, 317-320.
- DUPLAN J.-F. — Leucémies expérimentales des mammifères. *Encyclopédie Méd. Chir.*, Tome 14.
- DUSSERRE P. — Phospholipides et stroma réaction cancéreuse à cellules épithélioïdes. *Thèse Paris*, 1962.
- DUSTIN P. — Coexistence d'une leucémie lymphoïde et d'un carcinome gastrique. *Revue Belge Sc. Méd.*, 1941, 13, 199-208.
- ENGELBRETH HOLM. — Leukemie og onder malign Solst hos somme patient. *Nordisk Medcin*, 1941, 9, 791. (Cité par Bousser et Mathe).

- EVANS T.S., WATERS L., HARDIN B., MATOSSIAN W., GOLTRA E., DELUCA V. — Carcinome primitif du foie apparu chez un sujet atteint de leucémie myéloïde traitée par l'ure. *Revue Hémat.*, 1951, 6, 148-156.
- EVEN R., VIBERT S. et OURY M. — Leucémie lymphoïde et cancer du poumon. *Paris Médical*, 1950, 139, 141-142.
- FAHEY R.J. — Unismal leukocyte reponses in primary carcinoma of lungs. *Cancer*, 1951, 4, 930.
- FARBER V.B., KULAGOV. — On the problem of combination of leukemias with neoplastic processes. *Prob. Dermat.*, 1960, 5, 56-61.
- FLANDRIN, HOLLARD, CHAGNY. — Réaction leucémoïde myéloïde au cours d'un cancer gastrique. *Grenoble médico-chirurgical*, 1963, 1, 77, 79.
- FORET J. — Contribution à l'étude de la leucosarcomatose. *Thèse Lyon*, n° 212, 1963.
- FORSTER O. et REIMER E.E. — La combinaison d'hémopathie et de cancer. Statistique personnelle. *Med. Univ. Klin. Wien. Krebsarzt.*, 1959, 1418, 293-298.
- FUHS H. — Epithélioma basocellulaire multicentrique et leucémie lymphoïde. *Dermat. Wchschr.*, 1927, 85, 1933.
- FUSI G. — Considerazioni su di una rare assiozone morbosa in un caso de réticulosarcome giuandolare irradiato ; evoluzione emopatica del processo e coesistenza un de épitelioma larin-gio. *Radiol. Med.*, 1955, 41, 594-608.
- GENEVRIER, LORRAIN J. et COIRRE. — Lymphadénome leucémique associé à un épithélioma du poumon. *Arch. Méd. Chir. App. Resp.*, 1930, 5, 195-204.
- GERIOLA F. — Erythroleucémie à prédominance érythrénique au cours d'un néoplasme gastrique. *Hæmatologica*, 1937, 18, 854-886.
- GERTLER. — Lymphatische Leukaime bei gleichzeitigen H aut Carcinomen. *Lentrabl. F. Haut und Geschl.*, 1942, 68, 271.
- GITTINS. — Cancer ovarien et leucémie myéloïde. *I. Patho. Bact.*, 1933, 36, 115.
- GORIN R. — Contribution à l'étude des anémies érythroblastiques cancéreuses. *Thèse Paris*, 1943, n° 32. *Le Sang*, 1944, 16-18.
- GRAFFI A., BIELKA H., FEY H. — Leucémies produites par un produit de filtration obtenu à partir de tumeurs malignes. *Acta Hoemat.*, 1956, 15, 145-174.
- GREENSBERG B.B., STATS D. et GOLDBERG M. — Coexistence de myélome multiple et de maladie de Hodgkin. *New York J. Med.*, 1950, 50, 305-307.
- GREENSTEIN R.H. et CONSTON A.S. — Coexistence de maladie de Hodgkin et de sarcome de Kaposi. *Ass. J. Med. Sc.*, 1949, 218, 384-388.

- GRIVOT M., LEROUX L. et CASSE R. — Présentation d'un malade chez qui évoluerait spontanément un épithélioma épidermoïde d'une corde vocale et un lymphosarcome de la base de la langue. *Presse Médicale*, 1936, 1, 437.
- GROSS L. — *Brit. Med. Journal*, 1958, 2, 1. *Cancer Research*, 1958, 18, 371.
- GUÉRIN. — Leucémies et cancers du système réticulo-endothélial. *Revue d'hématologie*, 1947, 2, 13.
- GUICHARD A. et GONIN A. — Valeur séméiologique de l'érythroblastose sanguine. *Lyon Médical*, 1961, 31, 147-165.
- GUICHARD A. et VIALIER J. — Le cancer rachidien. *Lyon Médical*, 1954, 49, 469-482.
- GUICHARD A., ALEX R., VAUZELLE J.-L., LOIRE R. et DIDIER-LAURENT J.-F. — L'association épithélioma leucémie, leucocarcinomes et carcinoleucémies. (A propos de 4 cas personnels). *Lyon Médical*, 1963, 395-416.
- GUNZ F.W. — Incidence of some aetiological factors in human leukaemia. *Brit. Med. Journ.*, 1961, 1, 326.
- HAYEM G. — Un cas d'affection thyroïdienne avec leucémie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1887, 4, 494-496 ; 1888, 5, 128 ; 1888, 6, 343-348.
- HECK J. et HALL E. — Leukemoid reactions of myeloid type. *J.A.M.A.*, 1939, 112, 95-101.
- HEIM. — *Zentralb. für gynäk.*, 1933, 57, 1840.
- HENKIN W.A. — Bronchogenic carcinoma. *Ann. Int. Méd.*, 1947, 27-43.
- HILGERT H. — *Ztschr. Krebsforsch*, 1939, 49, 390-396.
- HILL J.M. et DUNCAN C.N. — Leukemoid reactions. *Journ. Med. Sci.*, 1945, 201, 847-857.
- HOFFMANN W.J. — *Journ. Cancer*, 1934, 2, 368.
- HUFNAGEL L. et DUPONT A. — Sarcomatose idiopathique de Kaposi et leucémie lymphoïde. *Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1931, 33, 656-664.
- HURT H.H. et BRODÈRS. — Multiple primary malignant neoplasms. *J. Lab. et Clin. Méd.*, 1933, 18, 765-777.
- JACKSON H. — The protean character of Leukemia and the leukemoid states. *New England J. Med.*, 1939, 220, 175.
- JACKSON H. et PARKER F. — Hodgkin disease and allied disorders. New York, *Oxford Univ. Presse*, 1947.
- JAMBON et BERTRAND. — Une fausse leucose aiguë : l'envahissement ostéomédullaire métastatique par cancer pulmonaire à petites cellules. *Montpellier Médical*, 1952, 957, 41-42.
- JUDSON H.A. — Lymphosarcomatose et carcinome du sein associés chez le même individu. *Radiology*, 1937, 29, 578-581.

- KAST H.W. — Leukemoïde Reaktionen bei Malignant Tumoren. *Dent. Arch. Klin. Med.*, 1942, 188, 173-180.
- KLEEMANN C.R. — Lymphocytic leukemoid Reaction associated with primary carcinoma of the breast. *Ann. Journ. of Med.*, 1951, 10, 522-527.
- KRUMBHAAR E.H. — Leukemoid blod pictures in various clinical conditions. *Ann. J. Med. Sc.*, 1962, 172, 519-533.
- KUGELMEIER L.M. — Leukemoïde Reaktionen bei carcinom. *Folia Haematologica*, 1935, 53, 370, 381.
- KOURILSKY, DEBRAY, PIERON, DEMAY. — Pseudoleucose lymphoïde et cancer bronchique. *Presse Médicale*, 1964, 72, 1023.
- LANNOIS M. et REGAUD C. — Coexistence de leucocythémie vraie et d'un cancer épithélial. *Arch. Méd. Exp. et Anat. Path.*, 1895, 7, 254-264.
- LAWRENCE J.H. et DONALD Jr. W.G. — The incidence of cancer in chronic leukemia and in polycythemia. *Am. J. Med. Sc.*, 1959, 237, 488-498.
- LÉCHELLE P., VIALAR S. et ROSAY. — Un cas de leucémie lymphoïde chronique sans splénomégalie ni adénopathie périphérique évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1946, 168-170.
- LIMBECK. — Greiner Kl. Pathologie Blutes. Iéna, 1892 (1 volume cité par Bousser et Mathe).
- LISA J.R., SOLOMON C., GORDON E.J. — Leukemoid reaction in carcinomatous skeletal and splenic metastases. *Ann. J. of cancer*, 1940, 40, 227-230.
- LIWTING J., FICHHORN I., DEI ZIN D.A. — Lymphocytic reaction and bronchial carcinoma. *New York State J. of Med.*, 1953, 53, 84-87.
- MACH R.S. et KLAGES F. — Les anémies cancéreuses myélogènes. *Presse Médicale*, 1939, 831.
- MALLARMÉ J. et MASSE. — Leucoblastoses médullaires non leucosiques. *Le Sang*, 1947, 5, 236.
- MALLARMÉ J. — Diagnostic et nosologie des leucémies lymphoïdes. *Société Française d'Hématologie*, 19 juin 1961.
- MARISCHLER J. — Ein Fall von lymphatischer Leukämie und einem grauwitz Schen Tumor des rechten Niere. *Wien. Klin. Wch.*, 1896, 9, 686-690.
- MARCHAL G. et DUHAMEL G. — Les modifications hématologiques chez les cancéreux. *La Vie Médicale*, 1957, 26-32.
- MATHE G. — Les ponctions osseuses et le myélogramme. *Revue du Praticien*, 1954, 4, 499-500.
- MEYER L.M. et ROTTER S.B. — Leukemoid reactions (hyperleukocytosis) in malignancy. *J. Clin. Path.*, 1942, 12, 218.
- MICHON P., DORNIER P., DEWYN J., PETERS A. — Particularités de certains myélogrammes métastatiques d'épithélioma bronchique anaplasique. *Le Sang*, 1956, 27, n° 8.

- MICHON P., LARCAN A., STREIFF F., PETERS A., CANTON. — Leucoses aiguës après thérapie pour tumeurs malignes. *Soc. Méd. Nancy*, 6 juin 1962 (in *Revue Praticien*, 1964, 14, 930).
- MILLS W.H., DOMINGUEZ R.M., CALLA J.W. — Simultaneous carcinoma and malignant lymphoma of the larynx. *Laryngoscopie*, 1947, 57, 491-500.
- MOERTEL C.G. et HAGEDORN A.B. — Leukémie or lymphom coesistant with primary malignant lesion. Review of litterature and a study of 120 cases *Blood*, 1957, 12, 788-803.
- MORRISON M. — An analysis of the blood picture in 100 cases of malignancy. *Journ. Lab. and Clin. Med.*, 1932, 17, 1071-1093.
- MORRISON M., FELDMANN F., SAMWICK D.A. — Carcinoma and Leukemia Report of 2 cases with combined lesions : review of litterature. *Ann. Int. Med.*, 1944, 20, 75-84.
- NABBATH R.P. et BULL WINGEL H.G. — Coexistence d'un mélanome oculaire et d'une leucémie lymphoïde. *Arch. Opht.*, 1952, 48, 349-351.
- OBERLING C. et GUÉRIN M. — Lésions tumorales en rapport avec la leucémie transmissible des poules. *Bull. de l'Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, 1937, 22, 180-212.
- Nouvelles recherches sur la production de tumeurs malignes avec le virus de la leucémie transmissible des poules. *Id.*, 1933, 22, 326-360.
- La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules. *Id.*, 1934, 23, 38-82.
- Les rapports entre leucémie et cancer à la lumière des recherches expérimentales récentes. *Paris Médical*, 1934, 1, 239.
- ORTEGA P., LI I.Y., SHIMKON M. — Metastasis of neoplasms to other neoplasms. *Ann. West Med. and Surg.*, 1951, 5, 601-609.
- OSGOOD E.E. et SEAMAN A.J. — Treatment of chronic Leukemas. *J.A.M.A.*, 1952, 150, 1372-1379.
- OVNBOL A. et TERKILDSEN K. — Tilfaede of Sarcom, carcinom og leukose patient. *Mdsk Medecin*, 1943, 20, 1662.
- PACK G.T. et DAVIS J. — Concomittent occurence of kaposi's sarcoma and lymphoblastoma. *Ama. Arch. Derm. et Syph.*, 1954, 69, 604-611.
- PELLER S. — Metachronous multiple malignancy in 5.876 patients. *J. Hyg.*, 1941, 34, 1, 11.
- PENZOLD H. — Leucémie et cancer. *Deutscher Arch. Klin. Med.*, 1937, 180, 430-438.
- PETRAKIS N.L., BIERMAN H.R., KELLY K.H., WHITE L.P. et SHIMKIN M.B. — Effect of Myleran upon leukemia. *Cancer*, 1954, 7, 383-390.
- PINEY P. — L'association lymphose cancer épithélial (à propos de 4 observations inédites). *Thèse Lyon*, 1957, N° 107.

- PISCIOTTA A.V. et HIRSCHBOECK J.S. — *Ama. Arch. Int. Méd.*, 1957, 99, 334.
- PULVERTAFT R. — Multiple primary epithelioma in lymphatic leukemia. *Brit. J. of Surgery*, 1936, 20, 50-54.
- RABSON S.M., STIER P.L., BAUMGNARTER J.C. et ROSENBAUM D. — Métastases de cancer à cancer. *J. Clin. Path.*, 1954, 24, 572-579.
- REICH C. — A case of adenocarcinoma of the sigmoid with lymphoïde leukemia blood picture. *J. Cancer*, 1936, 26, 780-782.
- REISS F. et KONHEIM W. — Basal squamous cell epithelioma associated with leukemia. *Arch. Derm. et Syph.*, 1947, 55, 507-511.
- RENDU G. — La lymphose (contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées, d'après 100 observations). *Thèse Lyon*, 1954.
- REVOL L., GUIGNON P., PINEY P. — L'association lymphose-cancer épithélial. *Revue Lyonnaise de Médecine*, 1958, 569-583.
- RIOL J. — Leucémies, réactions leucémoïdes associées aux cancers. *Thèse Paris*, 1951, n° 463.
- ROHR K. et HEGLIN R. — Cellules tumorales et myélogramme. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1937, 179, 60-80.
- RONCALLO E. et PELUFF G. — Sur un cas d'association de carcinome pulmonaire primitif avec métastases et granulome malin abdominal. *Pathologica*, 1947, 39, 491-500.
- ROUJEAU J. et PERALDI P. — Cancer bronchique et leucémie lymphoïde. *J. F. Méd. Chir. thoracique*, 1959, n° 5, et *Arch. Anat. Path.*, 1960, 8, 163-167.
- SCHEUFFLER A. — Carcinombildung an einem Leukämie. *Arch. Dermat. et Syph.*, 1933, 168, 586-596.
- SCHREINER B.F. et WEHR W.H. — Cancer associated with leukemia. *J. of Cancer*, 1934, 21, 368, 371.
- SCHILLING R.F. et MEYER O.O. — Treatment of chronic granulocytic leukemia with Myleran. *New England J. Med.*, 1956, 254, 986-989.
- SCOTT R.B. — Place de la radiothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoïde. *Journ. Fac. Radiol. London*, 1949, 1, 61-66 ; *Lancet*, 1957, 1, 1162.
- SEZENKO A.N. — On the association of malignant tumors with leukoses. *Klin. Med.*, 1961, 39, 104-108.
- SHAL G.F. — Two cases of lymphatic leukemia associated with malignant tumor. *Klin. Med.*, 1933, 2, 1149.
- SHAPIRO A.L. et BOOLKER H. — Triple primary malignancy. *J. Cancer*, 1940, 40, 441-446.
- SHEAR H.H., SYVERTON J.T., BITTNER J.J. — *Cancer Research*, Chicago, 1954, 14, 175-189.
- SIGUIER F. — Certaines associations morbides apparemment disparates. *Semaine Hôp. Paris*, 1960, 23, 149-172.

- SILBERSTEIN E. et PECHTEREWA L.N. — Ein Beitrag zur Frage der lymphatischen Reaktion. *Wien. Arch. J. Med.*, 1930, 19, 47-67.
- SONNENFELD A. — Leukamische reaktionen bei carcinoma. *Zeitschrift f. Klin. Med.*, 1929, 111, 108.
- STEINBERG B. et MARTIN R.A. — Leukoagglutination relation of leukemia to cancer. *Acta Haemat.*, 1958, 19, 241-252.
- SVEYDA J. et Coll. — Two cases of lymphatic and carcinom. *Cancérologie*, 1952, tome 33, 4 (réf. 1.121).
- TURIAF et BLANCHON. — Réaction leucémoïde et cancer bronchique. *Presse Médicale*, 1964, 72, 1023.
- VARSHAVSKI A.G. — Association of leukemia with cancer. *Vop. Onkol*, 1962, 8, 87-92.
- VIDEBAEK A. — Heredity in human leukemia and its relations to cancer. 1 volume Diss. Copenhagen, 13, 1947.
- WAITZ R., MAYER S. et MAYER G. — Les aplasies médullaires de l'adulte. Leur étude anatomo-clinique. *Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1964, 40, 163-180.
- WALLER O. — Grant nuclei after myleran therapy and splenic irradiation in chronic myeloid leukemia. *Path. Mikrobiol.*, 1960, 23, 283.
- WARREN S. et GATES O. — Multiple primary malignant tumors. *Am. J. of Cancer*, 1932, 1358-1414.
- WARREN S. et EHRENREICH T. — Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res.*, 1944, 4, 554-570.
- WATSON T.A. — Incidence of multiple cancer. *Cancer*, 1953, 6, 365-371.
- WEINER J.J. et SALA A.M. — Chronic lymphatic leukemia associated with carcinoma. *J. Surgery*, 1961, 3, 15-16.
- WEITTEL R.A. — Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells. *Cancer*, 1958, 11, 546.
- WIEDERMANN B., NOVOTNY Z. et JORDA V. — Association d'hémo-pathie et de tumeurs malignes. *Néoplasma*, 1957, 4, 283-296.
- WHIPHAM T. — Splenic leukemia with carcinoma. *Tr. Path. Soc. London*, 1878, 29, 313-321.
- ZADECK J. — Leucémie myéloïde et carcinome gastrique. *Folia Haemat.*, 1933, 49, 287.

TABLE DES MATIERES

<i>Première Partie.</i> — Généralités et définitions	11
--	----

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

<i>Deuxième Partie.</i> — Observations personnelles (résumées) ..	17
<i>Troisième Partie.</i> — Historique	23
<i>Quatrième Partie.</i> — Etiologie clinique	27
<i>Cinquième Partie.</i> — La symbiose leucémie carcinome (la leucémie précarcinomateuse)	45
<i>Sixième Partie.</i> — La symbiose épithélioma leucémie (le carcinome préleucémique)	63
<i>Septième Partie.</i> — Les observations inclassables. Les symbioses complexes	91

ETUDE THEORIQUE

<i>Huitième Partie.</i> — Les facteurs étiologiques de la symbiose	101
<i>Neuvième Partie.</i> — Pathogénie de la symbiose	125
L'association : leucocarcinomes	125
La dépendance : carcino-leucémies	128
<i>Dixième Partie.</i> — Valeur nosologique	143
<i>Onzième Partie.</i> — Observations personnelles (in extenso) ..	159
Conclusions	181
Bibliographie	187

